

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年5月1日 (01.05.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/035620 A1(51) 国際特許分類: C07D 209/12, 209/14, 209/18,  
209/42, 231/08, 307/79, 307/84, 333/60, 401/04, 413/04,  
A61K 31/343, 31/404, 31/4045, 31/405, 31/422, 31/4439,  
31/454, A61P 1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00(74) 代理人: 平木 祐輔 (HIRAKI, Yusuke); 〒105-0001 東  
京都港区虎ノ門一丁目17番1号 虎ノ門5森ビル3階  
Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/11087

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,  
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ,  
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA,  
ZM, ZW.

(22) 国際出願日: 2002年10月25日 (25.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-327467  
2001年10月25日 (25.10.2001) JP(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,  
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ  
特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,  
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特  
許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,  
NE, SN, TD, TG).(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 旭化  
成株式会社 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA)  
[JP/JP]; 〒530-8205 大阪府大阪市北区堂島浜一丁目  
2番6号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

添付公開書類:

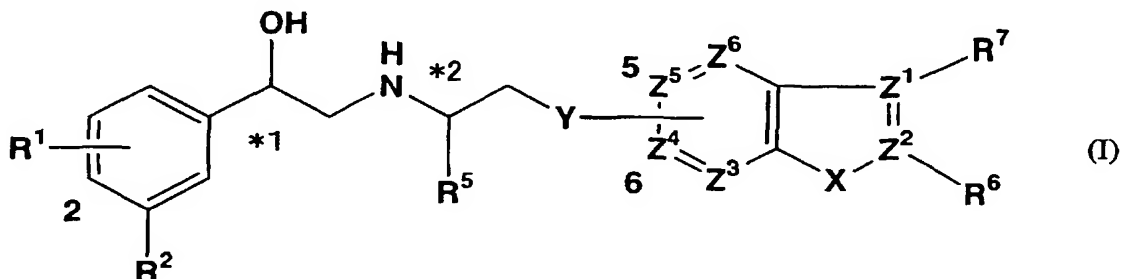
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三好 詩郎  
(MIYOSHI, Shiro) [JP/JP]; 〒416-0946 静岡県 富  
士市 五貫島 8 4 3-8 Shizuoka (JP). 小川 行平  
(OGAWA, Kohei) [JP/JP]; 〒411-0802 静岡県 三島市 東  
大場 2-2 4-1 2 Shizuoka (JP).

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BICYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称: 2環性化合物

(57) Abstract: A compound represented by the general formula (I): (I) (wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, etc.; R<sup>2</sup> represents  
NHSO<sub>2</sub>R<sup>3</sup>, etc., provided that R<sup>3</sup> represents C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.; R<sup>5</sup> represents hydrogen, etc.; R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> may be the same or different  
and each independently represents hydrogen, etc.; X represents oxygen, etc.; Y represents oxygen, etc.; Z<sup>1</sup> to Z<sup>6</sup> each represents  
carbon, etc.; n is an integer of 0 to 6; and \*1 indicates that the carbon atom is asymmetric, and \*2, in the case where R<sup>5</sup> is not  
hydrogen, indicates that the carbon atom is asymmetric) or a salt of the compound.

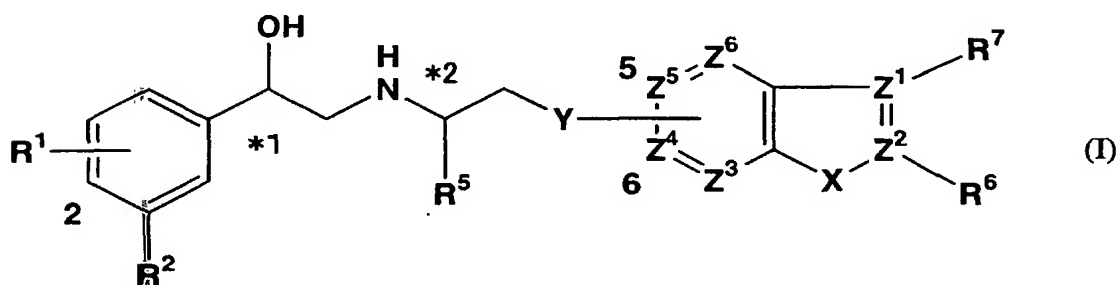
[続葉有]

WO 03/035620 A1



(57) 要約:

一般式 (I) :



[式中、 $R^1$ は水素原子等を示し、 $R^2$ は $NHSO_2R^3$ 等を示す。ただし、 $R^3$ は( $C_1 - C_6$ )アルキル基等を示す。 $R^5$ は水素原子等を示す。 $R^6$ および $R^7$ は、同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子等を示す。

$X$ は酸素原子等を示す。

$Y$ は酸素原子等を示す。

$Z^1 \sim Z^6$ は炭素原子等を示す。

$n$ は0から6の整数であり、 $*$ 1、および $R^5$ が水素原子でないときの $*$ 2はそれぞれ不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

## 明 細 書

## 2 環性化合物

## 技術分野

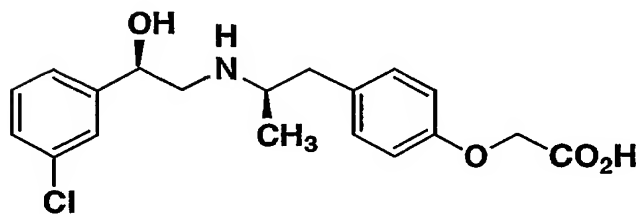
本発明は、糖尿病、肥満、高脂血症、消化器系疾患、うつ病、脂肪肝、または尿失禁の予防治療薬として有用な、新規化合物に関するものである。

## 背景技術

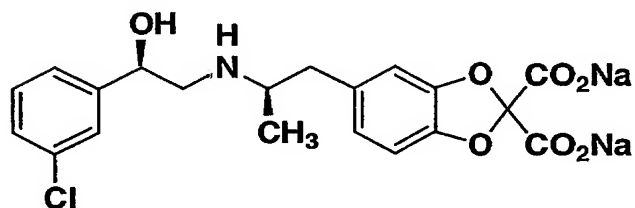
$\beta$  アドレナリンレセプターは、 $\beta$  1、 $\beta$  2、 $\beta$  3 に分類され、 $\beta$  1 の刺激は、拍動数の増加、 $\beta$  2 の刺激は、平滑筋組織の弛緩を誘起し、血圧を低下させ、 $\beta$  3 は、脂肪細胞の脂肪分解を促進させ、熱産生を上昇させると考えられている。従って、 $\beta$  3 作動薬が、糖尿病、肥満および高脂血症の予防、治療薬として有用であることが示されている (Nature, Vol. 309, pp163-165, 1984、Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., Vol. 20, pp191-199, 1996、Drug Development Research, Vol. 32, pp69-76, 1994、J. Clin. Invest., Vol. 101, pp2387-2393, 1998)。また、最近になって、排尿筋において  $\beta$  3 アドレナリンレセプターが発現し、 $\beta$  3 作動薬で排尿筋が弛緩することが示され (J. Urol., Vol. 161, pp680-685, 1999、J. Pharmacol. Exp. Ther., Vol. 288, pp1367-1373, 1999)、尿失禁の予防、治療薬としての有用性が期待できる。

$\beta$  3 作動活性を有する化合物はいくつか知られているが、医薬品としての有用性を考えた場合は、選択性の高いすなわち  $\beta$  1、 $\beta$  2 刺激活性の低い化合物が特に求められている。なぜなら先に述べたように  $\beta$  1、 $\beta$  2 刺激活性を併せ持つ化合物は、心拍数増加や血圧低下などの副作用を引き起こすからである。

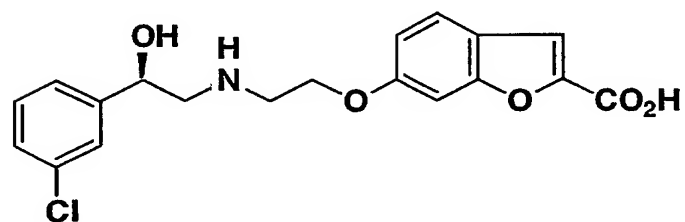
従来  $\beta$  3 に関係する化合物として、EP 0 2 3 3 8 5 や文献 (ドラッグス オブ ザ フューチャー (Drugs of the future)、1991年、16巻、797頁) に記載された下記の構造式：



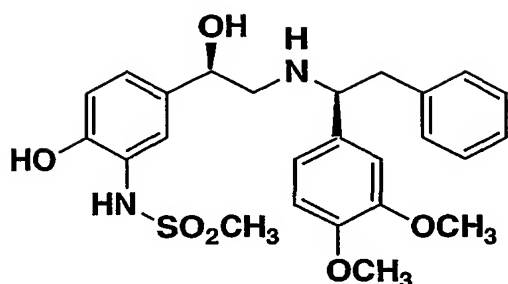
を有する化合物（BRL 37344）、またEP 0455006や文献（ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー（J. Med. Chem.）、1992年、35巻、3081頁）に記載された下記の構造式：



を有する化合物（CL 316, 243）、またはWO 9429290に記載された下記の構造式：

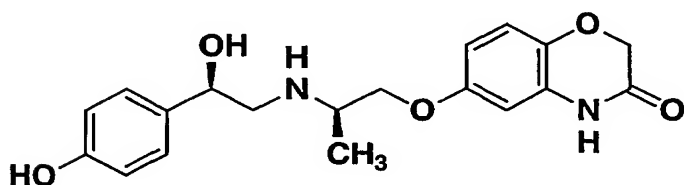


を有する化合物、またEP 0659737には種々の化合物が記載されているが、たとえば、その明細書実施例1には下記の構造式：



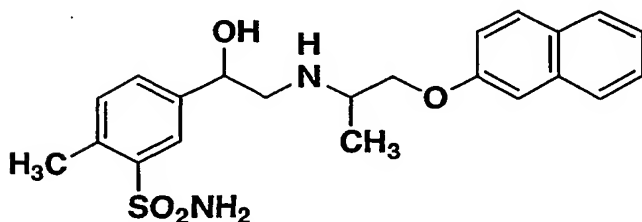
を有する化合物が例示されている。しかしながら、これらは本発明の化合物と明らかに構造を異にするものである。

また、心拍数増加作用、心筋収縮力増強作用および抗肥満作用がある化合物として、EP 1 7 1 7 0 2 に記載の下記の構造式：

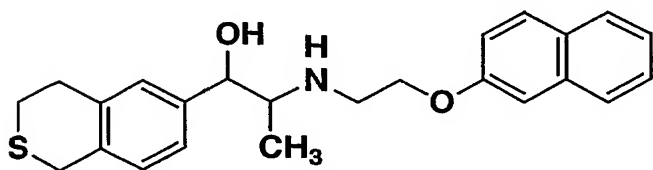


を有する化合物が知られているが、この化合物は心臓へ作用する化合物であり、本発明化合物とは構造が異なり、かつ心臓への作用が強いという点で異なる。

さらに、 $\alpha$ 、 $\beta$  遮断作用、即ち血圧降下作用を有する化合物として、特開昭 5 5 - 5 3 2 6 2 号、特開昭 5 8 - 4 1 8 6 0 号に記載された下記構造式：

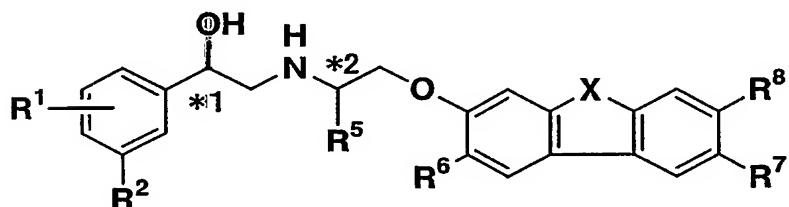


を有する化合物が知られ、また、血管拡張作用を有する化合物として、ドイツ特許 DE 2 6 5 1 5 7 2 に記載された下記構造式：



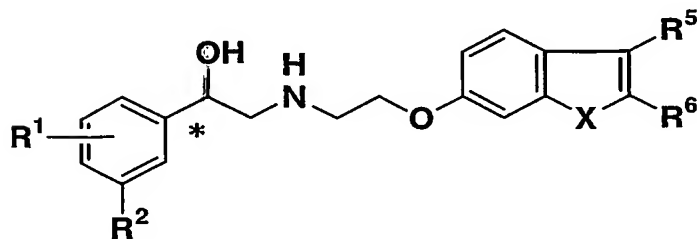
を有する化合物があるが、本発明化合物と構造および用途が相違するものである。

本発明者らは、先に優れた  $\beta$  3 活性を有する化合物を発明し、WO 9 7 2 5 3 1 1 に、例えば下記構造式：



を有する化合物を開示したが、本発明の化合物とは構造を異にする。

また、本発明者らは、国際公開番号WO 0 1 / 8 3 4 5 1 号に例えば下記構造式：



を有する化合物を開示した。

#### 発明の開示

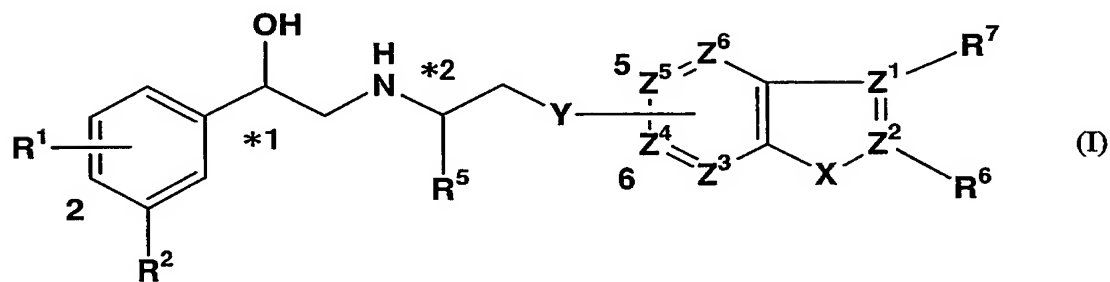
糖尿病、肥満症、高脂血症、または尿失禁等の治療および予防に用いられる、

新規かつ有用な  $\beta 3$  選択的作動薬の発見が切望されてきた。

上記課題を解決するために、本発明者らは種々の化合物を合成し、その活性の研究をした結果、先に示した国際公開番号 WO 01/83451 号に記載する発明を完成したが、更なる有用な化合物の提供が必要と考えた。本発明者らは鋭意検討し、更に多数の化合物を合成した結果、下記の一般式 (I) で示される新規な 2 環性化合物が、選択的な  $\beta 3$  作動活性を有すると共に、安全性が高く、十分な血糖降下作用、脂肪分解作用を発揮し得ることを確認し、さらにヒト排尿筋を弛緩させることより抗尿失禁作用があることを確認して、本発明を完成させるに至った。

すなわち、本発明は、以下の発明を包含する。

(1) 一般式 (I) :



[式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示し、 $R^2$ は $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^3$ または $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示す。ただし、 $R^3$ は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、ベンジル基、フェニル基または $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示し、 $R^4$ および $R^{4'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基を示す。 $R^5$ は水素原子または $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基を示す。 $R^6$ および $R^7$ は、同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、置換基を有していてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}^5$ または $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ を示す。 $R^8$ は、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{NR}^{51}\text{COR}^5$  (なお、 $R^5$ は前記と同義で

あり、 $R^{51}$ は水素原子または $(C_1-C_6)$ アルキル基を示す。 $R^{41}$ および $R^{41'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(C_1-C_6)$ アルキル基、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル基、または $R^{41}$ および $R^{41'}$ が一緒になって $(C_2-C_6)$ アルキレン基を示す。) またはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリルおよびピラゾリル、ヘキサメチレンイミニル、ピペリジニル、ピロリジニルから選ばれる複素環であり; 当該イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの環窒素原子の一つは、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキル基により任意に置換することができ; 当該各複素環は、1個以上の環炭素原子に関して、それぞれ、水素、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 $-(CH_2)_n-R^9$ から独立に選ばれる1つ以上の置換基により任意に置換することができる。また、当該ヘキサメチレンイミニル、ピペリジニルおよびピロリジニルの環窒素原子は $(C_1-C_6)$ アルキル基、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル基、 $COR^5$ 、 $COOR^5$ 、 $CONR^4R^{4'}$ または $SO_2R^5$ に置換することができる。 $R^9$ は、 $NR^4R^{4'}$ 、 $CO_2R^5$ 、 $C(=O)-NR^4R^{4'}$ 、 $OR^5$ 、 $SO_3R^5$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキルまたは $SO_2NR^4R^{4'}$ を示す。(なお、 $R^5$ 、 $R^4$ および $R^{4'}$ は前記と同義である。)。ただし、 $R^6$ と $R^7$ がそれぞれ水素原子、 $(C_1-C_6)$ アルキル、置換基を有していてもよい $-(CH_2)_m$ -フェニル基( $m=0$ 又は1)の何れかの同一または異なる基である組み合わせを除く;

Xは $NR^{10}$ 、酸素原子または硫黄原子を示す。

Yは酸素原子、NH、硫黄原子、又はメチレン基を示す。

$Z^1 \sim Z^6$ はすべて炭素原子か、または、いずれか1つが窒素原子で残りが炭素原子であることを示す。

但し、 $Z^1$ が窒素原子である場合、 $R^7$ は存在しない。また、 $Z^2$ が窒素原子である場合、 $R^6$ は存在しない。また、 $Z^3 \sim Z^6$ のいずれかが窒素原子である場合、該当するZからYへの結合は生成しない。 $R^{10}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $-(CH_2)_n$ -フェニル基、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル基、または $-(C$



$H_2)_n-R^8$ を示し ( $R^8$ は前記と同義である。)、 $n$ は、0から6の整数であり、\*1、および $R^5$ が水素原子でないときの\*2はそれぞれ不斉炭素原子を意味する。]で示される化合物またはその塩。

(2) 一般式 (I) において、 $Z^1$ は窒素原子または炭素原子であり、 $Z^2 \sim Z^6$ は炭素原子である前記 (1) に記載の化合物またはその塩。

(3) 一般式 (I) において、 $R^8$ は、 $OR^5$ 、 $CN$ 、 $NR^{41}R^{41'}$ 、 $CO_2R^5$ 、 $SO_3R^5$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$  アルキル、 $SO_2NR^{41}R^{41'}$ 、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)NR^{41}R^{41'}$  (なお、 $R^5$ は前記と同義であり、 $R^{41}$ および $R^{41'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(C_1-C_6)$  アルキル基、または $R^{41}$ および $R^{41'}$ が一緒になって $(C_2-C_6)$  アルキレン基を示す。) またはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリルおよびピラゾリルから選ばれる複素環であり；当該イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの環窒素原子の一つは、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(C_1-C_6)$  アルキル基により任意に置換することができ；当該各複素環は、1個以上の環炭素原子に関して、それぞれ、水素、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(C_1-C_6)$  アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 $-(CH_2)_n-R^9$ から独立に選ばれる1つ以上の置換基により任意に置換することができる (なお、 $R^9$ は前記と同義である。); で示される前記 (1) または (2) に記載の化合物またはその塩。

(4) 一般式 (I) において、 $Z^2$ が窒素原子であって $R^6$ は存在せず、 $Z^1$ および $Z^3 \sim Z^6$ は炭素原子である前記 (1) に記載の化合物またはその塩。

(5) 一般式 (I) において、 $R^1$ の置換位置がアミノアルコール側鎖に対してパラ位 (2位) である前記 (1) ~ (4) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(6) 一般式 (I) において、 $Y$ が酸素原子、 $NH$ または硫黄原子である前記 (1) ~ (5) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(7) 一般式 (I) において、 $X$ が $NH$ 、酸素原子または硫黄原子である前記 (1) ~ (6) のいずれかに記載の化合物またはその塩。

(8) 化合物が、(R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸エチル; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - カルボン酸; (R) - N - [3 - [2 - [2 - (3 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - (N', N' - ジメチルアミノ) メチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] アクリル酸エチル; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] アクリル酸; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] プロピオン酸エチル; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メタンスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] プロピオン酸; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエ

チル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [ 3 - [ 2 - [ 2 - [ 3 - ( 2 - N' , N' - ジメチルアミノ) エチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [ 3 - [ 2 - [ 2 - [ 3 - アセチル - 2 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メタンスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メチルスルファモイル) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - 3 - [ 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - ( 2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸;

ル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-3-イル] プロピオン酸; (R)-N-[3-[2-[2-[2-(2-メトキシエチル)-3-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ] エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-[3-エチル-2-(2-メトキシエチル)-1H-インドール-6-イルオキシ] エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エチルアミノ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル; (R)-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エチルアミノ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸; (R)-[6-[2-[2-(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-イル] 酢酸エチル; (R)-[6-[2-[2-(4-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-イル] 酢酸エチル; (R, R)-6-[2-[2-(4-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] プロピオキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル; (R)-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル; (R)-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル] 酢酸エチル; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-2-メチル-ベンゾフラン-3-イル] 酢酸; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-2-フェニルベンゾチオフエン-3-イル] 酢酸エチル; (R)-3-[6-[2-[2-(3-メチル

ルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-  
-フェニルベンゾチオフエン-3-イル] プロピオン酸エチル; (R) -N- [3-  
[2- [2- (2-ピロリジルカルボニルベンゾフラン-6-イルオキシ)  
エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)  
-N- [3- [2- [2- [2- (イソオキサゾール-3-イル) ベンゾフラン-6-イルオキシ]  
エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)  
-5- [2- [2- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]  
エトキシ] -3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル; (R) -1-ベンジル-6-  
[2- [2- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]  
エトキシ] -1H-インドール-2-カルボン酸; (R) -1- [3- (N'-メチルスルホニルアミノ)  
フェニル] メチル-6- [2- [2- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]  
エトキシ] -1H-インドール-2-カルボン酸; (R) -1- [4- (N'-メチルスルホニルアミノ)  
フェニル] メチル-6- [2- [2- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]  
エトキシ] -1H-インドール-2-カルボン酸; (R) -N- [3- [2- [2- (2, 3-ジトリフルオロメチル-1H-  
インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;  
(R) -N- [3- [1-ヒドロキシ-2- [2- (3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-6-イルオキシ)  
エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [3- [2- [2- (3-エチル-2-  
ピリジン-3-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル]  
メタンスルホンアミド; (R) -N- [3- [1-ヒドロキシ-2- [2- (3-メチル-2-  
ピリジン-4-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド;  
(R) -N- [3- [2- [2- [2- (N'-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-3-イル) -3-メチル-1H-  
インドール-6-イルオキシ] エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド;  
(R) -N- [3- [2- [1-ヒドロキシ

ー 2 ー (3 ー メチル ー 2 ー ピペリジン ー 3 ー イル ー 1 H ー インドール ー 6 ー イル  
オキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) ー N  
ー [3 ー [2 ー [2 ー [3 ー (2 ー アセチルアミノエチル) ー 2 ー メチル ー 1 H  
ー インドール ー 6 ー イルオキシ] エチルアミノ] ー 1 ー ヒドロキシエチル] フェ  
ニル] メタンスルホンアミド; (R) ー 3 ー [6 ー [2 ー [2 ー ヒドロキシ ー 2  
ー (3 ー メチルスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ] ー 3 ー フ  
ェニル ー 1 H ー インドール ー 2 ー イル] プロピオン酸エチル; (R) ー N ー [2  
ー フルオロ ー 5 ー [1 ー ヒドロキシ ー 2 ー [2 ー (3 ー メチル ー 2 ー ピリジン ー  
3 ー イル ー 1 H ー インドール ー 6 ー イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニ  
ル] メタンスルホンアミド; (R) ー 3 ー [6 ー [2 ー [2 ー (4 ー フルオロ ー  
3 ー メチルスルホニルアミノフェニル) ー 2 ー ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ  
] ー 3 ー メチル ー 1 H ー インドール ー 2 ー イル] プロピオン酸エチル; (R)  
ー 3 ー [3 ー メチル ー 6 ー [2 ー [2 ー (3 ー メチルスルホニルアミノフェニル  
) ー 2 ー ヒドロキシエチル] アミノ] エトキシ] ー 1 H ー インドール ー 2 ー イル  
] ー N, N ー ジメチルプロピオンアミド; (R) ー 3 ー [3 ー メチル ー 6 ー [2  
ー [2 ー (3 ー メチルスルホニルアミノフェニル) ー 2 ー ヒドロキシエチルアミ  
ノ] エトキシ] ー 1 H ー インドール ー 2 ー イル] プロピオン酸エチル; (R) ー  
2 ー [3 ー メチル ー 6 ー [2 ー [2 ー (3 ー メチルスルホニルアミノフェニル)  
ー 2 ー ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] ー 1 H ー インドール ー 2 ー イル] 酢  
酸エチル; (R) ー N ー [3 ー [2 ー [2 ー (3 ー メチルインドゾール ー 6 ー イ  
ルオキシ) エチルアミノ] ー 1 ー ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホン  
アミド; (R) ー N ー [3 ー [2 ー [2 ー (1 ー ベンジル ー 3 ー メチルインドゾ  
ール ー 6 ー イルオキシ) エチルアミノ] ー 1 ー ヒドロキシエチル] フェニル] メ  
タンスルホンアミド; (R) ー N ー [3 ー [2 ー [2 ー (3 ー メトキシインドゾ  
ール ー 6 ー イルオキシ) エチルアミノ] ー 1 ー ヒドロキシエチル] フェニル] メ  
タンスルホンアミド; (R) ー N ー [5 ー [2 ー [2 ー (3 ー メチルインドゾ  
ール ー 6 ー イルオキシ) エチルアミノ] ー 1 ー ヒドロキシエチル] ー 2 ー フルオロ  
フェニル] メタンスルホンアミド; (R) ー N ー [5 ー [2 ー [2 ー (3 ー メチ  
ルインドゾール ー 6 ー イルオキシ) エチルアミノ] ー 1 ー ヒドロキシエチル] ー

2-クロロフェニル]メタンスルホンアミド；(R)-N-メチル-[5-[2-[2-(3-メチルインダゾール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]-2-ヒドロキシ]ベンゼンスルホンアミド；(R, R)-N-[3-[1-ヒドロキシ-2-[1-メチル-2-(3-メチルインダゾール-6-イルオキシ)エチルアミノ]エチル]フェニル]メタンスルホンアミドからなる群より選ばれた化合物である前記(1)、(2)または(4)に記載の化合物またはその塩。

(9) 前記(1)に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

(10) 医薬が糖尿病、肥満、高脂血症、または尿失禁のいずれかの治療または予防剤である前記(9)に記載の医薬。

本明細書においては特に断らない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子あるいはヨウ素原子を示す。また、( $C_1-C_6$ )アルキル基とは、1から6個の炭素を含む直鎖状もしくは分枝状の飽和炭化水素基を意味し、具体的にはメチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル等を意味する。( $C_3-C_6$ )シクロアルキル基とは3から6個の炭素を含む環状の飽和炭化水素基を意味し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基を意味する。

$R^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示すが、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子が例示され、水素原子、水酸基、フッ素原子、塩素原子および臭素原子が好ましい例として挙げられる。ベンゼン環上の $R^1$ の置換位置は特に限定されないが、アミノエタノール側鎖に対しオルト位またはパラ位である位置が好ましく、このうち置換位置がパラ位(2位)である場合が特に好ましい。

$R^2$ は $NHSO_2R^3$ または $SO_2NR^4R^{4'}$ を示し、 $R^3$ は炭素数1から6のアルキル基、ベンジル基、フェニル基または $NR^4R^{4'}$ を示し、 $R^4$ および $R^{4'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子または炭素数1から6のアルキル基を示す。このうち、 $R^2$ の具体例を挙げると $NHSO_2CH_3$ 、 $NHSO_2C_2H_5$ 、 $NHSO_2C_6H_5$ 、 $NHSO_2CH_2C_6H_5$ 、 $SO_2NHC$

$\text{H}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NHC}_2\text{H}_5$ 、 $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ あるいは $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ が挙げられ、特に好ましい例としては $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ あるいは $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ が挙げられる。

$\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ の組み合わせにおいて、 $\text{R}^1$ の置換位置がパラ位（2位）で、かつ水素原子、フッ素原子、塩素原子または臭素原子であり、 $\text{R}^2$ が $\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ または $\text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ である場合が好ましい。また、 $\text{R}^1$ の置換位置がパラ位（2位）で、かつ水酸基であり、 $\text{R}^2$ が $\text{SO}_2\text{NHCH}_3$ である場合も好ましい。

$\text{R}^5$ および $\text{R}^{5'}$ は、水素原子または $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基であり、水素原子、メチル、エチル、*n*-プロピル、*i*-プロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*i*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシルなどが例示され、水素原子、メチルまたはエチルである場合が好ましい。

$\text{Z}^1\sim\text{Z}^6$ はすべて炭素原子か、または、いずれか1つが窒素原子で残りが炭素原子であることを示し、例えば、 $\text{Z}^1\sim\text{Z}^6$ が全て炭素原子の場合、 $\text{Z}^1$ が窒素原子で $\text{Z}^2\sim\text{Z}^6$ が炭素原子の場合、 $\text{Z}^2$ が窒素原子で $\text{Z}^1$ および $\text{Z}^3\sim\text{Z}^6$ が炭素原子の場合または $\text{Z}^3$ が窒素原子で $\text{Z}^1$ 、 $\text{Z}^2$ および $\text{Z}^4\sim\text{Z}^6$ が炭素原子である場合が例示され、好ましい例として $\text{Z}^1\sim\text{Z}^6$ が全て炭素原子である場合、 $\text{Z}^1$ が窒素原子で $\text{Z}^2\sim\text{Z}^6$ が炭素原子の場合または $\text{Z}^2$ が窒素原子で $\text{Z}^1$ および $\text{Z}^3\sim\text{Z}^6$ が炭素原子である場合が例示される。

$\text{R}^6$ および $\text{R}^7$ は、同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、置換基を有していてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}^5$ または $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ を示す。 $\text{R}^8$ は、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{NR}^{51}\text{COR}^5$ （なお、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{5'}$ は前記と同義であり、 $\text{R}^{41}$ および $\text{R}^{41'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、 $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキル基、または $\text{R}^{41}$ と $\text{R}^{41'}$ とが一緒になって $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキレン基を示す。）またはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、



オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリルおよびピラゾリル、ヘキサメチレンイミニル、ピペリジニル、ピロリジニルから選ばれる複素環であり；当該イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの環窒素原子の一つは、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキル基により任意に置換することができ；当該各複素環は、1個以上の環炭素原子に関して、それぞれ、水素、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された ( $C_1-C_6$ ) アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 $-(CH_2)_n-R^9$  から独立に選ばれる1つ以上の置換基により任意に置換することができる。また、当該ヘキサメチレンイミニル、ピペリジニルおよびピロリジニルの環窒素原子は ( $C_1-C_6$ ) アルキル基、( $C_3-C_6$ ) シクロアルキル基、 $COR^5$ 、 $COOR^5$ 、 $CONR^4R^{4'}$  または  $SO_2R^5$  に置換することができる。 $R^9$  は、 $NR^4R^{4'}$ 、 $CO_2R^5$ 、 $C(=O)-NR^4R^{4'}$ 、 $OR^5$ 、 $SO_3R^5$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$  アルキルまたは  $SO_2NR^4R^{4'}$  を示す。(なお、 $R^5$ 、 $R^4$  および  $R^{4'}$  は前記と同義である。)

$R^6$  と  $R^7$  については上記したとおりであるが、ただし、 $R^6$  と  $R^7$  とがそれぞれ独立に水素原子、炭素数1から6のアルキル基、置換基を有してもよい  $-(CH_2)_n$ -フェニル基 ( $n=0$  又は1) のからなる群から選択される組み合わせとなる場合は除く。 $R^6$  と  $R^7$  との組み合わせは  $Z^1 \sim Z^6$  が全て炭素原子の場合、 $R^6$  が3-ピリジル、4-ピリジル、3-ピペリジニル、N-tert-ブチルオキシカルボニル-3-ピペリジニル、2-エトキシカルボニルエチル、2-(N,N-ジメチルアミノカルボニル)エチル、2-アセチルアミノエチルのいずれかで  $R^7$  がメチルまたはエチルの組み合わせの場合が好ましく、 $R^7$  がメチルの場合が特に好ましい。また、 $Z^2$  が窒素原子で  $Z^1$  および  $Z^3 \sim Z^6$  が炭素原子である場合、 $R^6$  は存在せず、 $R^7$  がメチル、エチル、メトキシなどが例示され、メチルの場合が好ましい。

“置換基を有してもよい  $-(CH_2)_n$ -フェニル基”における“置換基”とは水酸基、ハロゲン原子、トリフルオロメチル基、( $C_1-C_6$ ) アルキル基、( $C_1-C_6$ ) アルコキシ基、( $C_1-C_6$ ) アシル基、 $NR^4R^{4'}$ 、 $NHCO(C_1-C_6)$  アルキル、 $NHCH_2C_6H_5$ 、 $NHSO_2(C_1-C_6)$  アルキル、 $NH$

$\text{SO}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ 、ニトロ基またはシアノ基を示す。フェニル基上の置換基の数は1から5個で、1から2個が好ましい。置換位置は特に限定されないが、 $(\text{CH}_2)_n$ に対してメタ位が好ましい。好ましい置換基としてメトキシ、水酸基が例示される。

また、 $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^9$ および置換基を有してもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル基の置換基における $\text{R}^4$ 及び $\text{R}^{4'}$ は前記と同義であり、また互いに同一であっても異なってもよい。また、同様に $\text{R}^3$ 、 $\text{R}^8$ 及び $\text{R}^9$ における $\text{R}^5$ は前記と同義であり、また互いに同一であっても異なってもよい。

$\text{R}^6$ 及び／又は $\text{R}^7$ がイミダゾリル、トリアゾリル又はテトラゾリルである場合、当該各複素環は、1個以上の環炭素原子が、それぞれ独立に、水素、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^9$  ( $\text{R}^9$ は前記と同義である) から独立に選ばれる1つ以上の置換基により任意に置換することができる。なお、上記“1つ以上の置換基”とは、置換可能な全結合部位数を $a$  (即ち、全置換した場合の置換基の数) とすると、“1～ $a$  個”の置換基を意味する。各置換基の位置や組み合わせは特に限定されないが、置換基を有しない (即ち、全て水素原子である) か、または2個以上の置換基を有し、かつ、その内のひとつがハロゲン原子又はメチル基で残りが水素原子である組み合わせが好ましい。

$\text{X}$ は $\text{NR}^{10}$  ( $\text{R}^{10}$ は水素原子、置換基を有していてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル基、 $-(\text{C}_1-\text{C}_{10})$ アルキル基、または $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ を示す ( $\text{R}^8$ は前記と同義である))、酸素原子または硫黄原子を示し、 $\text{X}$ は $\text{NH}$ 、酸素原子または硫黄原子である場合が好ましい。さらに、 $\text{X}$ は $\text{NH}$ である場合がより好ましい。前記 $n$ は0から6の整数であり、0から3がより好ましい。

$\text{Y}$ は酸素原子、 $\text{NH}$ 、硫黄原子、又はメチレン基を示す。このうち $\text{Y}$ が酸素原子、 $\text{NH}$ または硫黄原子である場合が好ましい。さらに、 $\text{Y}$ は酸素原子または $\text{NH}$ である場合がより好ましい。

上記の一般式 (I) において\*1は不斉炭素原子であり、 $\text{R}^5$ が $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基の場合には、さらに\*2も不斉炭素原子となる。その場合には、一般式 (I) の化合物は、4つの異性体、即ち、 $(\text{R}, \text{R})$ 、 $(\text{R}, \text{S})$ 、 $(\text{S}, \text{S})$

）および（S，R）（\* 1，\* 2 の順序で表示）として存在し得る。また、R<sup>5</sup> が水素原子の場合は、2つの異性体が存在する。光学的に純粋な異性体のみならず、任意の比率の2つの異性体の混合物、任意の3つの異性体の混合物、または4つ全ての異性体の混合物も本発明の範囲内に包含される。薬理活性の発現という点からは、不斉炭素\* 1の好ましい配置は、R配置である。

さらに、一般式（I）で示される本発明の化合物で、Z<sup>1</sup>が炭素原子又は窒素原子でZ<sup>2</sup>～Z<sup>6</sup>が炭素原子である具体的な化合物としては、（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル；（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸；（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル；（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸；（R）-N-[3-[2-[2-(3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド；（R）-N-[3-[2-[2-[3-(N', N'-ジメチルアミノ)メチル-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ]エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド；（R）-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]酢酸エチル；（R）-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]酢酸；（R）-3-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アクリル酸エチル；（R）-3-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アクリル酸

; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] プロピオン酸エチル; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メタンスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] プロピオン酸; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - (2 - アミノエチル) - 2 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - (2 - N', N' - ジメチルアミノ) エチル - 2 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - アセチル - 2 - メチル - 1H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - エチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - エチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メタンスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - フェニル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキ

シエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルスルファモイル) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] プロピオン酸 ; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド ; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド ; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エチルアミノ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル ; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エチルアミノ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] 酢酸エチル ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - イル] 酢酸エチル ; (R, R) - 6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] プロピオキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル ; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸エチル ; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - ベンゾフラン - 2 - カルボン酸 ; (R) - [6 - [2 - [2

- (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-メチル-ベンゾフラン-3-イル] 酢酸エチル; (R) - [6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-メチル-ベンゾフラン-3-イル] 酢酸; (R) - [6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-フェニルベンゾチオフェン-3-イル] 酢酸エチル; (R) - 3-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-フェニルベンゾチオフェン-3-イル] プロピオン酸エチル; (R) -N-[3-[2-[2-(2-ピロリジルカルボニルベンゾフラン-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N-[3-[2-[2-[2-(イソオキサゾール-3-イル) ベンゾフラン-6-イルオキシ] エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -5-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル; (R) -1-ベンジル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -1H-インドール-2-カルボン酸; (R) -1-[3-(N'-メチルスルホニルアミノ) フェニル] メチル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -1H-インドール-2-カルボン酸; (R) -1-[4-(N'-メチルスルホニルアミノ) フェニル] メチル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -1H-インドール-2-カルボン酸; (R) -N-[3-[2-[2-(2, 3-ジトリフルオロメチル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N-[3-[1-ヒドロキシ-2-[2-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N-[3-[2-[2-(3-エチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -

1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[1-ヒドロキシ-2-[2-(3-メチル-2-ピリジン-4-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-[2-(N'-t-ブチルオキシカルボニルピペリジン-3-イル)-3-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ] エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[1-ヒドロキシ-2-(3-メチル-2-ピペリジン-3-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-[3-(2-アセチルアミノエチル)-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ] エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-3-[6-[2-[2-ヒドロキシ-2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ]-3-フェニル-1H-インドール-2-イル] プロピオン酸エチル; (R)-N-[2-フルオロ-5-[1-ヒドロキシ-2-[2-(3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)-3-[6-[2-[2-(4-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-イル] プロピオン酸エチル; (R)-3-[3-メチル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシエチル] アミノ] エトキシ]-1H-インドール-2-イル]-N,N-ジメチルプロピオンアミド; (R)-3-[3-メチル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-1H-インドール-2-イル] プロピオン酸エチル; (R)-2-[3-メチル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノフェニル)-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]-1H-インドール-2-イル] 酢酸エチル等が例示される。

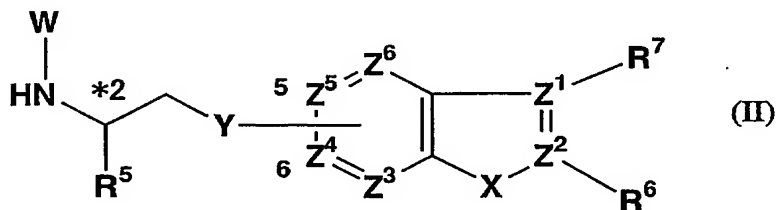
また、一般式 (I) で示される本発明の化合物で、 $Z^2$ が窒素原子で、 $Z^1$ 及び $Z^3 \sim Z^6$ が炭素原子である具体的な化合物としては、(R)-N-[3-[2-[2-(3-メチルインドゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-

ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [3- [2- [2- (1-ベンジル-3-メチルインダゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [3- [2- [2- (3-メトキシインダゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [5- [2- [2- (3-メチルインダゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-フルオロフェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N- [5- [2- [2- (3-メチルインダゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-クロロフェニル] メタンスルホンアミド; (R) -N-メチル- [5- [2- [2- (3-メチルインダゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] -2-ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド; (R, R) -N- [3- [1-ヒドロキシ-2- [1-メチル-2- (3-メチルインダゾール-6-イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド等が例示される。

次に、一般式 (I) で示される化合物の製造方法について例示する。

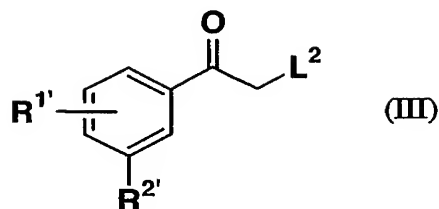
(製法 1)

WO 9 7 2 5 3 1 1 および WO 0 0 5 8 2 8 7 に記載の方法に準じて製造することができる。すなわち、第一工程として、一般式 (II) :



[式中、Wは水素原子またはアミノ基の保護基を示し、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、X、Y、Z<sup>1</sup>~Z<sup>6</sup>および\*2はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物と一般式 (III) :





〔式中、 $R^{1'}$  は水素原子、 $OA^1$  ( $A^1$  は水酸基の保護基を示す) またはハロゲン原子を示す。 $R^{2'}$  は  $NW^2SO_2R^3$  または  $SO_2NR^4R^{4'}$  を示し、 $W^2$  は水素原子またはアミノ基の保護基を示し、 $L^2$  は、脱離基を意味する。 $R^3$ 、 $R^4$  および  $R^{4'}$  は、それぞれ前記と同じ意味を示す。〕で示される化合物とを反応させ、アミノケトン ( $-CO-CH_2-NW-$ ) を得る。

第二工程として、得られたアミノケトンを還元してアミノアルコール ( $-CH(OH)-CH_2-NW-$ ) とする。最後に、必要に応じベンゼン環上の水酸基の保護基  $A^1$  の脱保護、さらには  $W$  および  $W^2$  が水素原子でなくアミノ基の保護基である場合はこれの脱保護を行うことにより、一般式 (I) で示される目的化合物が得られる。 $L^2$  の例としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。 $W$  および  $W^2$  がアミノ基の保護基である場合は通常の有機合成に用いられる保護基であれば限定されないが、好ましい例としてはベンジル基、置換基を有するベンジル基などが挙げられる。 $R^{1'}$  が  $OA^1$  である場合の水酸基の保護基  $A^1$  についても通常の有機合成に用いられるものであれば限定されないが、好ましい例としてはベンジル基、置換基を有するベンジル基などが挙げられる。

第一工程において使われる一般式 (II) で示される化合物の使用量は、一般式 (III) で示される化合物に対して等モル～5倍モルである。反応により生成する酸を中和するために塩基を添加してもよく、その際用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基などが例として挙げられる。また一般式 (II) で示される化合物は塩の状態であっても用いることができ、その際は先に例示した塩基の添加を必ず行う。

反応に用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロ

ロエタン等の塩素化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、 $-30^{\circ}\text{C}$ から選択した溶媒の沸点との間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。

第一工程で生じたアミノケトン反応混合物から単離することなく第二工程である還元反応に用いることができるが、必要に応じ抽出、精製した後に還元反応に供してもよい。使用される還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、ボラン等が例示される。反応に用いられる溶媒の例としては、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはエタノール、ジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、 $-30^{\circ}\text{C}$ から選択した溶媒の沸点との間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C}\sim 30^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。

最終工程としてアミノ基および水酸基の保護基の除去が必要な場合は、使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いられるが、ベンジル基、置換基を有するベンジル基が保護基として用いられている場合は、例えばパラジウム活性炭を触媒とした水素添加により除去することができる。

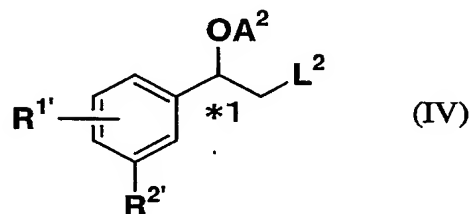
一般式 (I) で示される化合物は\*1および\*2で示した不斉炭素を有するため、上述の方法ではラセミ混合物として得られる。ラセミ混合物を樟脳スルホン酸やマンデル酸などの光学活性な酸との付加塩とした後、分別結晶化することにより光学活性体に分離することができる。また、市販の光学活性カラムを用いても分離することができる。

さらに、上記第二工程において、WO 0058287に記載の方法に準じて、不斉還元触媒の存在下、水素供給化合物と共に不斉還元を行うことによっても光学活性体を得られる。

#### (製法2)

WO 9725311およびWO 0104092に記載の方法に準じて、一般式

(I) で示される化合物は、以下に示す別の方法でも製造できる。すなわち、第一工程として、一般式 (II) で示される化合物と一般式 (IV) :



[式中、 $L^2$ は脱離基を示し、 $A^2$ は水酸基の保護基を示す。 $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ および\*1はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物とを反応させアミノエーテル ( $-CHOA^2-CH_2-NHW-$ ) を得る。

次いで第二工程として、水酸基の保護基 $A^2$ の脱保護、必要に応じ水酸基の保護基 $A^1$ の脱保護、 $W$ および $W^2$ が水素原子でなくアミノ基の保護基である場合はこれの脱保護を行い、一般式 (I) で示される目的化合物が得られる。脱離基 $L^2$ の例としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられ、このうちヨウ素原子である場合が特に好ましい。 $W$ および $W^2$ については前述の製法1に記載した通りである。 $R^{1'}$ が $OA^1$ である場合の水酸基の保護基 $A^1$ についても前述の製法1に記載した通りである。もう一つの水酸基の保護基 $A^2$ についても通常の有機合成に用いられる保護基であれば限定されないが、好ましい例としてはトリエチルシリル基が挙げられる。

一般式 (II) で示される化合物の使用量は、一般式 (IV) で示される化合物に対して等モル～1.5倍モルである。反応により生成する酸を中和するために塩基を添加してもよく、その際用いられる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンなどが例として挙げられる。また一般式 (II) で示される化合物は塩の状態であっても用いることができ、その際は先に例示した塩基の添加を必ず行う。

反応に用いられる溶媒の例としては、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられ、好ましくはジメチルホルムアミドが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、 $0^{\circ}\text{C} \sim 90^{\circ}\text{C}$

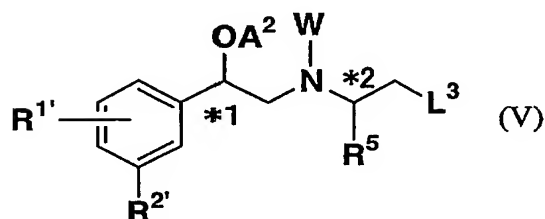
の間の温度、好ましくは60℃において、10分～24時間の間で行われる。水酸基の保護基A<sup>2</sup>の除去、および必要に応じその他の保護基の除去が行われるが、その際使用している保護基の除去に通常使用される反応条件を用いることができる。A<sup>2</sup>としてトリエチルシリル基が用いられている場合は、これの除去として例えばテトラブチルアンモニウムフロリドを用いることができる。

光学活性体の製法としては、製法1で述べたと同様、光学活性な酸との付加塩としての分別結晶化あるいは市販の光学活性カラムによる分割などが挙げられる。

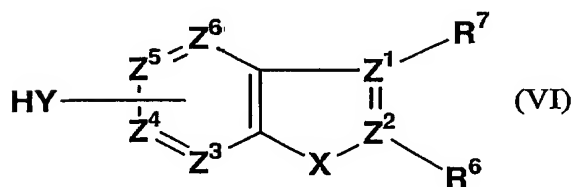
さらに、例えばWO9725311およびWO0104092に記載されている方法に準じて製造した一般式(IV)で示される化合物の光学活性体とR<sup>5</sup>が水素原子である一般式(II)で示される化合物とを用いることによっても、一般式(I)の光学活性な化合物を製造することができる。

(製法3)

WO0104092に記載の方法に準じて、一般式(I)で示される化合物は、以下に示す別の方法でも製造できる。すなわち、一般式(V)：



[式中、L<sup>3</sup>は水酸基または脱離基を示し、R<sup>1'</sup>、R<sup>2'</sup>、R<sup>5</sup>、A<sup>2</sup>、W、\*1および\*2はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物と一般式(VI)：



[式中、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、 $R^6$ 、 $R^7$ 、Xおよび $Z^1 \sim Z^6$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物とを反応させる。

次いで第二工程として、水酸基の保護基 $A^2$ の脱保護、必要に応じ水酸基の保護基 $A^1$ の脱保護、さらにはWおよび $W^2$ が水素原子でなくアミノ基の保護基である場合はこれの脱保護を行い、一般式(I)で示される目的化合物が得られる。

。

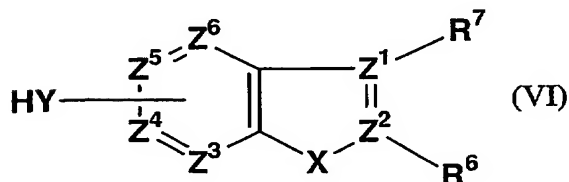
$L^3$ の脱離基としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられ、このうち臭素原子である場合が特に好ましい。

一般式(III)で示される化合物は公知であり、例えばWO 9 7 2 5 3 1 1あるいは文献(J. Med. Chem., Vol. 10, p462 (1966))に記載の方法により合成できる。また、一般式(IV)で示される化合物は公知であり、例えばWO 9 7 2 5 3 1 1に記載の方法により合成できる。さらに、一般式(V)で示される化合物は公知であり、例えばWO 0 1 0 4 0 9 2に記載の方法により合成できる。

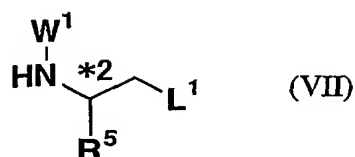
一方、一般式(II)で示される化合物は、一般式(I)で示される化合物合成の重要な中間体として特徴的であり、 $R^5$ が( $C_1 - C_6$ )アルキル基で、 $R^6$ および $R^7$ が同時に水素原子となる場合を除き、新規である。一般式(II)で示される化合物の製造法を以下に例示する。

(製法 a)

Yが酸素原子である一般式(II)で示される化合物は以下の方法により製造することができる。すなわち、一般式(VI)



[式中、Yは酸素原子を意味し、 $R^6$ 、 $R^7$ 、Xおよび $Z^1 \sim Z^6$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物と、一般式(VII)



[式中、 $L^1$ は脱離基を示し、 $W^1$ はアミノ基の保護基を示し、 $R^5$ および\*2はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を塩基の存在下で反応させる。

次いで第二工程としてアミノ基の保護基 $W^1$ を脱保護する。最後に必要に応じこのアミノ基を別の保護基である $W$ にて保護し直すことにより目的物が得られる。 $W$ が水素原子、すなわちアミノ基がフリーの状態であっても次の反応に供することができる。脱離基 $L^1$ の例としては塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子などが挙げられる。アミノ基の保護基 $W^1$ は通常有機合成に用いられるものであれば特に限定されないが、好ましい例としてはベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基、*t*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。 $W$ の選択については一般式(I)の製法1で述べた通りである。

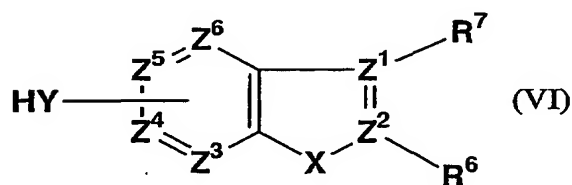
第一工程で用いられる一般式(VII)で示される化合物の使用量は、一般式(VI)で示される化合物に対して等モル～5倍モルである。使用される塩基の例としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミンなどが挙げられる。反応に用いられる溶媒の例としては、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリルなどが挙げられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、反応は、0℃から選択した溶媒の沸点との間の温度、好ましくは室温～90℃の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。

第二工程におけるアミノ基の保護基 $W^1$ の除去は、使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いられるが、ベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基が保護基として用いられている場合は、例えばパラジウム活性炭を触媒とした水素添加により除去することができ、*t*-

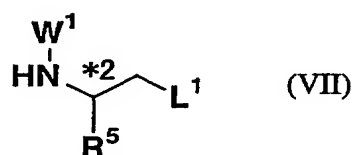
プトキシカルボニル基が用いられている場合は、トリフルオロ酢酸や塩酸等の酸が用いられる。

(製法 b)

Yが硫黄原子である一般式 (II) で示される化合物は以下の方法により製造することができる。すなわち、一般式 (VI) :



[式中、Yは硫黄原子を意味し、 $R^6$ 、 $R^7$ 、Xおよび $Z^1 \sim Z^6$ はそれぞれ前記と同じ意味を有する。] で示される化合物と、一般式 (VII) :



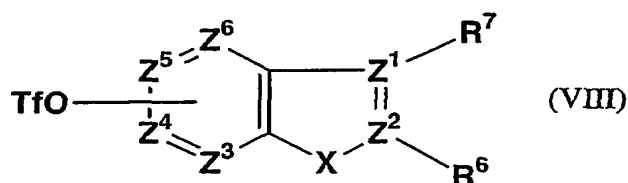
[式中、 $W^1$ は水素原子を示し、 $L^1$ は塩素原子または臭素原子を示し、 $R^5$ および\*2はそれぞれ前記と同じ意味を示す。] で示される化合物の塩酸塩または臭化水素酸塩を反応させることにより、目的化合物が得られる。

一般式 (VII) で示される化合物の使用量は、一般式 (VI) で示される化合物に対して等モル～1.5倍モルである。反応は通常塩基の存在下で行われ、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基、あるいは、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基などが例として挙げられる。反応に用いられる溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の低級アルコール、酢酸、塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等の塩素化炭化水素、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが単独であるいは複数溶媒の

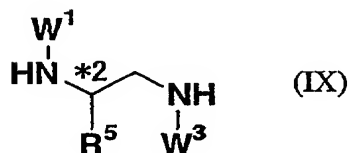
混合状態で用いられ、好ましくはテトラヒドロフランとメタノールの混合溶媒が用いられる。反応温度および反応時間は特に限定されないが、反応は、 $-30^{\circ}\text{C}$ から選択した溶媒の沸点との間の温度、好ましくは $0^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$ の間の温度で、10分～24時間の間で行われる。

(製法c)

YがNHである一般式(II)で示される化合物は以下の方法により製造することができる。すなわち、第一工程として、一般式(VIII)：



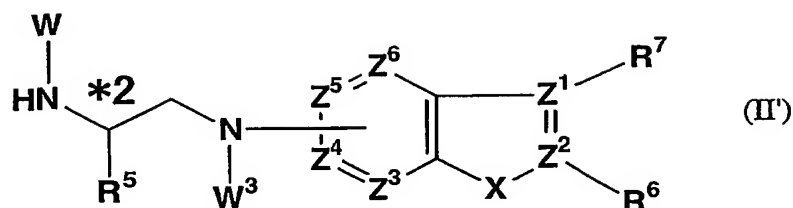
[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、Xおよび $Z^1 \sim Z^6$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示されるトリフレートと、一般式(IX)



[式中、 $W^1$ および $W^3$ はそれぞれアミノ基の保護基を示し、 $R^5$ および\*2はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物とを反応させる。この反応は、文献(B. H. Yangら、Journal of Organometallic Chemistry, 576, pp125-146 (1999))に記載の方法に準じて実施できる。

次いで第二工程としてアミノ基の保護基 $W^1$ を脱保護し、最後に必要に応じこのアミノ基を別の保護基であるWにて保護し直すことにより一般式(II')：





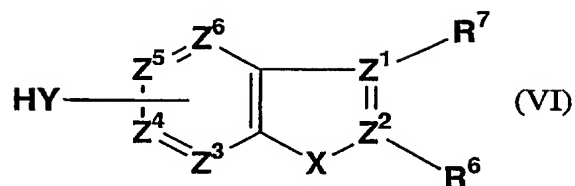
[式中、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Z^1 \sim Z^6$ 、 $W$ および $W^3$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物が得られる。

一般式(VIII)のトリフレートは、 $Y$ が酸素原子である一般式(VI)の化合物を、通常使用される水酸基をトリフレートにする反応条件が用いられる。アミノ基の保護基 $W^1$ は通常の有機合成に用いられる保護基であれば特に限定されないが、好ましい例としてはベンジルオキシカルボニル基、置換基を有するベンジルオキシカルボニル基、 $t$ -ブトキシカルボニル基などが挙げられる。アミノ基の保護基 $W^3$ は、通常の有機合成に用いられる保護基であれば特に限定されないが、好ましい例としてはベンジル基、置換基を有するベンジル基などが挙げられる。アミノ基の保護基 $W^3$ は、脱保護してフリーのアミンにするよりも、脱保護しないで次の反応に供するほうがより好ましい。 $W$ が水素原子、すなわちアミノ基がフリーの状態であっても次の反応に供することができる。 $W$ の選択については一般式(I)の製法1で述べた通りである。第二工程におけるアミノ基の保護基 $W^1$ の除去は、使用している保護基の除去に通常使用される反応条件が用いられる。

#### (製法d)

$Y$ がメチレン基である一般式(II)で示される化合物の製造は、文献(Troxlerら、*Helv. Chim. Acta.*, Vol. 51, p1616, 1968)や特許WO 9 4 2 9 2 9 0に記載されている公知の方法あるいは、それらに準じた方法を用いて製造することができる。さらに、この他の $Y$ がメチレン基である場合の、一般式(II)で示される化合物の製造については、それ自体公知であるところの、各種インドール誘導体合成法、ベンゾフラン誘導体合成法、ベンゾチオフェン合成法に準じた方法で合成することもできる。

次に、一般式(VI)：



[式中、Yは酸素原子または硫黄原子を示し、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、XおよびZ<sup>1</sup>～Z<sup>6</sup>はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物は、以下に記す公知の方法あるいはそれらに準じて製造することができる。

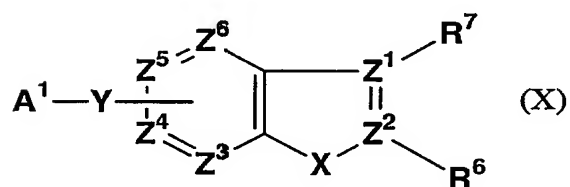
(製法 i)

すなわち、R<sup>7</sup>が水素原子または1個以上のハロゲン原子で任意に置換された(C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>)アルキル基である上記一般式(VI)で示される化合物の場合は、特許WO 9 4 2 9 2 9 0に記載の方法に準じて合成できる。

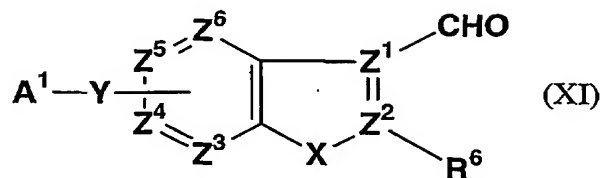
(製法 i i)

次に、Yが酸素原子であり、Z<sup>1</sup>～Z<sup>6</sup>が炭素原子である一般式(VI)で示される化合物は下記の反応式で示される方法により合成できる。

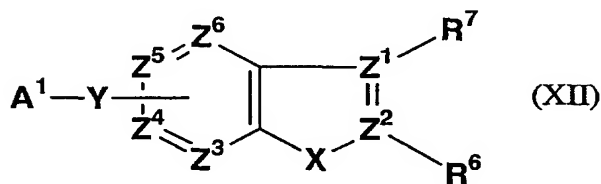
すなわち、一般式(X)：



[式中、Z<sup>1</sup>～Z<sup>6</sup>は炭素原子を示し、R<sup>7</sup>は水素原子を示し、Yは酸素原子で、A<sup>1</sup>は水酸基の保護基を示す。XおよびR<sup>6</sup>は前記と同じ意味を示す。]で示される化合物をVilsmeier反応でホルミル化し、一般式(XI)：



[式中、 $R^6$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z^1 \sim Z^6$ および $A^1$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。  
]で示される化合物を得て、さらにこのホルミル基に対して有機化学反応で通常  
使用される反応を用いることにより $R^7$ を導入し、一般式 (XII) :



[式中、 $R^6$ 、 $R^7$ 、 $X$ 、 $Y$ 、 $Z^1 \sim Z^6$ および $A^1$ はそれぞれ前記と同じ意味を示す。]で示される化合物を得る。最後に保護基 $A^1$ を通常使用される条件を用いて脱保護することにより、一般式 (VI) で示される化合物を得ることができる。

一般式 (X) の化合物は市販で入手容易な化合物を用いるか特許WO 9 4 2 9 2 9 0 記載の方法で合成するか、さらには下記の文献に記載の方法に準じて合成することができる。

すなわち、 $X = NH$ 、 $Y = O$ 、 $Z^1$ が窒素原子または炭素原子、 $Z^2 \sim Z^6$ が炭素原子、 $R^6$ =アルキル基またはアリール基である一般式 (X) で示される化合物は文献 (Mentzerら、Bull. Soc. Chim. Fr., p555, p559, 1950) あるいは文献 (E. von Angererら、J. Med. Chem., Vol. 27, No. 25, pp1439-1447, 1984) に記載の方法により合成できる。以下、同様にして、 $X = O$ 、 $Y = O$ 、 $Z^1$ が窒素原子または炭素原子、 $Z^2 \sim Z^6$ が炭素原子、 $R^6$ =アルキル基である化合物は文献 (G. Pandeyら、Tetrahedron Lett., Vol. 30, No. 14. pp1867-1870, 1989) に記載の方法、 $X = S$ 、 $Y = O$ 、 $Z^1$ が窒素原子または炭素原子、 $Z^2 \sim Z^6$ が炭素原子、 $R^6$ =アリール基である化合物は文献 (Friesら、Justus Liebigs Ann.

Chem., Vol. 527, p83-114, 1937) あるいは文献 (E. von Angererら、J. Steroid Biochem. Mol. Biol., Vol. 41, pp557-562) に記載の方法、 $X = NH$ ,  $Y = O$ ,  $Z^2$ が窒素原子,  $Z^1$ および $Z^3 \sim Z^6$ が炭素原子,  $R^7$ =アルキル基である化合物は文献 (S. Caronら、Synthesis, No. 4, pp588-592, 1999) あるいは文献 (Daviesら、J. Chem. Soc., pp2412-2419, 1955) に記載の方法、 $X = NH$ ,  $Y = NH$ ,  $Z^2$ が窒素原子,  $Z^1$ および $Z^3 \sim Z^6$ が炭素原子,  $R^7$ =アルキル基である化合物は文献 (Daviesら、J. Chem. Soc., pp2412-2419, 1955) に記載の方法により合成できる。

また、一般式 (XI) で示される化合物は、文献 (R. Gastparら、J. Med. Chem., Vol. 41, No. 25, pp4965-4972, 1998) あるいは文献 (K. Cardwellら、J. Am. Chem. Soc., Vol. 110, pp2242-2248, 1988) に記載の方法により合成できる。

このようにして得られる本発明化合物およびそれぞれの原料化合物、中間体は抽出、晶出、蒸留、クロマトグラフィーおよび再結晶などの常法に従って単離精製することができる。

本発明における一般式 (I) の化合物の塩には、公知の塩が挙げられ、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸二水素塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、メタンスルホン酸塩や、あるいは樟脳スルホン酸、マンデル酸、置換マンデル酸のような光学的に活性な酸との付加塩が含まれるが、医薬的に許容される塩が特に好ましい。

一般式 (I) の化合物からその塩となす場合には、一般式 (I) の化合物をメタノール、エタノールなどのアルコール類に溶解し、当量もしくは数倍量の酸成分を加えることにより、それらの酸付加塩を得ることができる。用いられる酸成分としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硫酸水素、リン酸二水素、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、グルコン酸、メタンスルホン酸などの医薬的に許容される鉱酸または有機酸を挙げることができる。

本発明における化合物およびその薬学的に許容される塩は、毒性が認められず医薬として有用であって、例えば、 $\beta 3$ 受容体作動活性を有することから、 $\beta 3$ 受容体関連疾患の治療および予防に用いられる医薬として利用できる。 $\beta 3$ 受容体関連疾患は、本受容体により媒介される作動活性により改善され得る疾患の総

称であり、例えば、糖尿病、肥満、高脂血症、脂肪肝、消化器系疾患（好ましくは消化器系の異常運動または潰瘍）、鬱病等が挙げられる。また、その他、脂肪肝、または尿失禁等の治療及び予防のために用いられる医薬としても利用できる。

国際尿禁制学会によると尿失禁の定義は、「客観的に証明できる不随意の尿漏で、日常生活上・衛生上支障をきたすもの」としている。

本発明の化合物は急性毒性の低い安全な化合物であり、その他に例えば薬物代謝酵素（チトクロムP450）のいくつかを阻害しないとの特徴を有する点で特徴的である。チトクロムP450の阻害の有無を調べる方法としては文献（Crespi C. L. ら、Analytical Biochemistry、248巻、pp188-190、1997年）などに記載の公知の方法が挙げられる。

本発明における化合物およびその薬学的に許容される塩は合成的手法により得られたものであっても、生体内で代謝を受けた結果生成した場合でも同様に $\beta 3$ 受容体作動活性を有する。従って、生体内での代謝の結果、本発明の化合物が生成するような化合物を医薬として用いることも有用である。

本発明の医薬を製造するに当たっては、有効量の一般式（I）で示される化合物またはその塩に、必要により薬学的に許容される担体を添加して、医薬組成物となすことが好ましい。薬学的に許容される担体としては、賦形剤、カルボキシメチルセルロースなどの結合剤、崩壊剤、滑沢剤、添加剤などが例示される。

本発明化合物をヒトに投与する際は、錠剤、粉末、顆粒、カプセル、糖衣錠、液剤、シロップ剤等の形で経口投与することができる。その他に注射剤等の非経口投与も可能である。その投与量は、患者の年齢、体重、症状の度合いによっても変わるが、一般には成人1日あたり、0.01～2000mgを1回または数回に分けて投与される。投与期間は、数週間～数ヶ月の連日投与が一般的であるが、患者の症状により、1日投与量、投与期間ともに増減することができる。

本明細書は本願の優先権の基礎である特願2001-327467号の明細書に記載される内容を包含する。

発明を実施するための最良の形態

以下、実施例、参考例および試験例により本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。

以下の実施例において、種々の分析は下記のようにして行った。

(1) 高速原子衝撃質量スペクトル (FAB-MS)

日本電子株式会社製JMS-AX500型質量分析装置または同社製JMS-SX102型質量分析装置を用いて測定した。マトリックスは3-ニトロベンジルアルコールを使用した。

(2) 液体クロマトグラフ質量分析スペクトル (LC-MS)

質量分析装置として、イギリス国Micromass社製Platform-LC型質量分析装置 (イオン化はエレクトロスプレー (ESI) 法を使用) を用いた。液体クロマト装置はフランス国GILSON社製の装置を使用した。分離カラムは、日本国関東化学株式会社製Mightysil RP-18 GP 50-4.6 (製品番号25468-96) を用いた。溶出条件を以下に記す。

流速; 2 ml / 分

溶媒; A液=水、0.1% (v/v) 酢酸含有

B液=アセトニトリル、0.1% (v/v) 酢酸含有

0分から5分までB液を5~100% (v/v) 直線グラジエント

溶出時間を分で示した。

(3) プロトン核磁気共鳴 ( $^1\text{H}$ -NMR) スペクトル

米国Varian社製Gemini-300型核磁気共鳴装置を用いて測定した。内部標準はテトラメチルシランを用いた。ケミカルシフトは $\delta$ 値 (ppm) で示した。なお、分裂パターンは以下の例のように略表記した。s: 一重線、d: 二重線、t: 三重線、q: 四重線、quintet: 五重線、m: 多重線、dd: 二重二重線、dt: 二重三重線、brs: 広幅一重線。

(4) 薄層クロマトグラフィー (TLC)

ドイツ国Merck社製TLCプレート (シリカゲル60  $F_{254}$ 、製品番号1,05715) を用いた。展開後のTLCプレートを波長254nmの紫外線を照射することにより化合物の検出を行った。

(5) 精製クロマトグラフィー

シリカゲルカラムカラムによる精製は、ドイツ国Merck社製シリカゲル 60 を用い、混合溶媒（*n*-ヘキサン／酢酸エチルあるいはクロロホルム／メタノール）で目的物を溶出した。

逆相カラムによる精製は、日本国YMC社製カラム（YMC CombiPrep ODS-A CC AAS05-0520WT）を用い、水－アセトニトリル（0.1 % (v/v) 酢酸含有）グラジエント溶出により目的物を溶出した。以下に詳細な溶出条件を示す。

流速；20 ml／分

溶媒；A液＝水、0.1 % (v/v) トリフルオロ酢酸含有

B液＝アセトニトリル、0.1 % (v/v) トリフルオロ酢酸含有

0分から1分までB液を5 % (v/v) に保持

1分から11分までB液を5～50 %直線グラジエント

11分から16分までB液を50～100 %直線グラジエント

以下の実施例において、次のような略語を用いる。

DMSO；ジメチルスルホキシド

THF；テトラヒドロフラン

DMF；ジメチルホルムアミド

実施例または参考例中で合成法および引用文献を記述しない中間体については、以下に合成法の記載されている文献とともに列挙する。

N-（3-ブロモアセチルフェニル）メタンスルホンアミド（Larsenら、J. Med. Chem., Vol. 9, pp88-97, 1966）

2-ベンジルオキシ-5-ブロモアセチル-N-メチルベンゼンスルホンアミド（日本国公開特許公報、特開平9-249623）

N-（5-ブロモアセチル-2-クロロフェニル）メタンスルホンアミド（日本国公開特許、特開平9-249623）

N-（3-ブロモアセチル-4-フルオロフェニル）メタンスルホンアミド（WO 91/12236）

（参考例1）

（R）- [3- [2- [N-ベンジル-N-（2-ヒドロキシエチル）アミノ]-1-トリエチルシリルオキシ] エチル] フェニル]（メチルスルホニル）ベン

## ジルアミンの合成

WO 01/04092号明細書の実施例26に記載の方法に従い、同明細書の実施例29に記載の方法により取得した化合物10 (17.6 g) とN-ベンジルエタノールアミン (31.4 ml) より標記化合物 (15.1 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.36–0.45 (6H, m), 0.79 (9H, t,  $J=7.8$ ), 1.50–1.80 (1H, brs), 2.49–2.69 (3H, m), 2.71–2.80 (1H, m), 2.93 (3H, s), 3.37 (2H, t,  $J=5.4$ ), 3.59 (1H, d,  $J=13.8$ ), 3.66 (1H, d,  $J=13.8$ ), 4.49 (1H, t,  $J=6.3$ ), 4.80 (1H, d,  $J=14.4$ ), 4.90 (1H, d,  $J=14.4$ ), 7.11–7.35 (14H, m)

## (参考例2)

## N-(3-アセチル-4-クロロフェニル)メタンスルホンアミドの合成

1-(5-アミノ-2-クロロフェニル)エタノン (Radziejewskiらの方法により合成。Heterocycles, Vol.26, pp1227-1238, 1987) 411 mg をトルエン 5 ml に溶かし、ピリジン 235  $\mu\text{l}$  および塩化メタンスルホニル 225  $\mu\text{l}$  を加え、室温にて50分攪拌した。反応液に水 50 ml を加え50 ml の酢酸エチルで抽出した。有機層を1規定塩酸水溶液 50 ml、飽和食塩水 50 ml で洗浄した後、無水硫酸ナトリウム 5 g で乾燥した。減圧下溶媒を留去し、無色結晶状のN-(3-アセチル-4-クロロフェニル)メタンスルホンアミド 595 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.43–7.33 (3H, m), 7.10 (1H, brs), 3.05 (3H, s), 2.67 (3H, s)

TL C (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)  $R_f=0.31$

LC-MS: 溶出時間 3.1分、 $m/z=246$  (M-H) $^-$

## (参考例3)

## N-(3-ブロモアセチル-4-クロロフェニル)メタンスルホンアミドの合成

N-(3-アセチル-4-クロロフェニル)メタンスルホンアミド 300 mg をジオキサン 5 ml に溶かし、氷冷下臭素 77  $\mu\text{l}$  を滴下した。室温にて1時間



攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、残渣を水-エタノール混液（１：１）にて洗浄した。減圧下乾燥し無色結晶状のN-（3-ブロモアセチル-4-クロロフェニル）メタンスルホンアミド 312 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.46-7.36 (3H, m), 6.90 (1H, brs), 4.52 (2H, s), 3.07 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン：酢酸エチル=4：1) Rf=0.31

LC-MS：溶出時間 3.5 分、 $m/z=324$  (M-H)<sup>-</sup>

(参考例 4)

N-（3-アセチル-5-アミノフェニル）メタンスルホンアミドの合成

4 g の 3-アミノ-5-ニトロベンゾフェノン (Berendらの方法により合成。J. Prakt. Chem., Vol. 69, p471, 1904) を 40 ml のピリジンに溶解し 50℃ に保った。1.9 ml の塩化メタンスルホニルを加え 2 時間攪拌し、さらに 1.7 ml の塩化メタンスルホニルを加え 50℃ で 2 時間攪拌した。反応液を室温まで冷却し、200 ml の水に注いだ。析出した沈殿を濾取し、減圧下乾燥し N-（3-アセチル-5-ニトロフェニル）メタンスルホンアミドの粗生成物 5.4 g を得た。この全量を 40 ml のエタノールに溶解し、20 g の亜鉛末を加えた。さらに 2 ml の濃塩酸を加えたのち、4 時間加熱環流した。反応液を濾過し、濾液に 100 ml の酢酸エチルを加え、100 ml の水で 3 回洗浄をした。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=95：5）にて精製し、3.9 g の N-（3-アセチル-5-アミノフェニル）メタンスルホンアミドを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 8.27 (1H, brs), 6.96 (1H, m), 6.93 (1H, m), 6.71 (1H, m)

TLC (クロロホルム：メタノール=10：1) Rf=0.55

FAB-MS、 $m/z=229$  (M+H)<sup>+</sup>

(参考例 5)

N-（3-アセチル-5-クロロフェニル）メタンスルホンアミドの合成

3.5 ml の濃硫酸に 0.34 g の亜硝酸ナトリウムを 3 回に分けて加えた。

添加が終了した溶液を70℃で10分攪拌し亜硝酸ナトリウムを完全に溶解した。室温に戻した後、1gのN-(3-アセチル-5-アミノフェニル)メタンスルホンアミドを8mlの酢酸に懸濁した溶液を、氷冷下でゆっくり加えた。30分室温で放置した後、40℃で30分攪拌し、暗紅色のジアゾニウム塩溶液とした。0.95gの塩化第一銅を10mlの濃塩酸に溶解した溶液に、室温下で、先程のジアゾニウム塩溶液をゆっくり加えた。発泡が治まった後、80℃で30分攪拌した。室温に戻した後に60mlの水を加え、100mlの酢酸エチルにて抽出した。酢酸エチル層を100mlの水で3回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム：メタノール=98：2)にて精製し、淡褐色粉末状のN-(3-アセチル-5-クロロフェニル)メタンスルホンアミド350mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 7.72 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.55 (1H, m), 3.13 (3H, s), 2.61 (3H, s)

TLC (クロロホルム：メタノール=10：1) Rf=0.60

FAB-MS、 $m/z$  = 249 (M+H) $^+$

(参考例6)

N-(3-アセチル-5-ブロモフェニル)メタンスルホンアミドの合成

1gのN-(3-アセチル-5-アミノフェニル)メタンスルホンアミドを原料として用い、参考例4と同様の操作で調製した。ただし、操作中塩化第一銅の代わりに臭化第一銅1.5gを、濃塩酸の代わりに臭化水素酸を使用した。後処理も同様にして無色結晶状のN-(3-アセチル-5-ブロモフェニル)メタンスルホンアミド350mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.21 (1H, brs), 7.83 (1H, m), 7.73 (1H, m), 7.60 (1H, m), 3.08 (3H, s), 2.57 (3H, s)

TLC (クロロホルム：メタノール=10：1) Rf=0.86

FAB-MS、 $m/z$  = 293 (M+H) $^+$

## (参考例 7)

N-(3-ブロモアセチル-5-クロロフェニル)メタンシルホンアミドの合成  
500mgのN-(3-アセチル-5-クロロフェニル)メタンシルホンアミドを10mlのジオキサンに溶解し、50℃に保った。0.11mlの臭素を加え、30分攪拌した後に50mlの水と50mlの酢酸エチルを加え抽出した。酢酸エチル層を50mlの水で2回洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:2)により精製し、無色結晶状のN-(3-ブロモアセチル-5-クロロフェニル)メタンシルホンアミド600mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.29 (1H, brs), 7.80 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.50 (1H, m), 4.92 (2H, s), 3.80 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)  $R_f$ =0.85

FAB-MS、 $m/z$ =328 (M+H) $^+$

## (参考例 8)

N-(3-ブロモアセチル-5-ブロモフェニル)メタンシルホンアミドの合成  
650mgのN-(3-アセチル-5-ブロモフェニル)メタンシルホンアミドを出発原料として用い、参考例6同様の操作で調製し、淡褐色粉末状のN-(3-ブロモアセチル-5-ブロモフェニル)メタンシルホンアミド510mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 10.26 (1H, brs), 7.91 (1H, m), 7.75 (1H, m), 7.63 (1H, m), 4.91 (2H, s), 3.09 (3H, s)

TLC (n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1)  $R_f$ =0.75

FAB-MS、 $m/z$ =372 (M+H) $^+$

## (参考例 9)

6-ヒドロキシ-3-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドールの合成

(工程A) : 5-メトキシ-2-[(ピリジン-3-イル)エチニル]アニリン

## の合成

文献 (Maら、J. Org. Chem., Vol. 66, pp4525-4542, 2001) に記載の方法に従って合成した 2-ヨード-5-メトキシアニリン (519mg)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (60mg)、よう化銅(I) (20mg)、トリエチルアミン (10ml) および 3-エチニルピリジン (323mg) を用い、文献 (Wangら、J. Org. Chem., Vol. 64, pp925-932, 1999) に記載の方法に従って標記化合物 (397mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.79 (3H, s), 4.25-4.35 (2H, m), 6.27 (1H, d,  $J=2.7$ ), 6.32 (1H, dd,  $J=8.7, 2.7$ ), 7.24-7.30 (1H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.52 (1H, dd,  $J=4.8, 1.5$ ), 8.72-8.75 (1H, m)

TLC : Rf = 0.10 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

(工程B) : 6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドールの合成

文献 (Knochelら、Angew. Chem. Int. Ed., Vol. 39, pp2488-2490, 2000) に記載の方法に準じ、参考例9工程Aで取得した化合物 (397mg)、カリウム-*t*-ブトキシド (418mg) および 1-メチル-2-ピロリドン (14ml) を用い、標記化合物 (337mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.88 (3H, s), 6.80-6.84 (2H, m), 6.91-6.93 (1H, m), 7.32-7.38 (1H, m), 7.52 (1H, d,  $J=8.4$ ), 7.86-7.92 (1H, m), 8.24-8.34 (1H, brs), 8.50-8.54 (1H, m), 8.90-8.93 (1H, m)

TLC : Rf = 0.10 (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1)

(工程C) : 6-メトキシ-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドール-3-カルボアルデヒドの合成

文献 (Magnusら、J. Am. Chem. Soc., Vol. 110, pp2242-2248, 1988) に記載の方法に準じ、反応温度を 60℃ とし、参考例9工程Bに従って合成した化合物

(557 mg)、塩化ホスホリル (350  $\mu$ l) およびDMF (5 ml) を用い、標記化合物 (573 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.83 (3H, s), 6.91 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$ ), 6.99 (1H, d,  $J=2.4$ ), 7.62 (1H, dd,  $J=8.1, 4.5$ ), 8.08 (1H, d,  $J=8.7$ ), 8.17–8.22 (1H, m), 8.71–8.75 (1H, m), 8.95 (1H, d,  $J=2.1$ ), 9.91 (1H, s), 12.25–12.47 (1H, brs)

(工程D) : 6-メトキシ-3-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドールの合成

水素化リチウムアルミニウム (216 mg) をTHF (20 ml) に懸濁させ、参考例9工程Cで得られた化合物 (573 mg) を室温下ゆつくりと加え、40℃に加熱した。40℃で5分攪拌した後、0℃に冷却し水 (216  $\mu$ l)、15%水酸化ナトリウム水溶液 (216  $\mu$ l)、水 (648  $\mu$ l) の順に加え、反応混合物を濾過した。濾液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=20：1) にて精製し、標記化合物 (506 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.43 (3H, s), 3.86 (3H, s), 6.80–6.88 (2H, m), 7.37 (1H, dd,  $J=8.1, 4.8$ ), 7.48 (1H, d,  $J=8.7$ ), 7.82–7.86 (1H, m), 8.33–8.51 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J=4.8$ ), 8.81–8.84 (1H, m)

TLC : Rf = 0.57 (クロロホルム：メタノール=9：1)

(工程E) : 6-ヒドロキシ-3-メチル-2-(ピリジン-3-イル)-1H-インドールの合成

参考例9工程Dで取得した化合物 (506 mg) を塩化メチレン (脱水、10 ml) に溶かし氷冷下で三臭化ホウ素 (1規定塩化メチレン溶液、6.4 ml) を滴下した。室温に戻し1時間攪拌した後に氷冷し、水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水による洗浄、硫酸ナトリウムによる乾燥、減圧下での溶媒

留去の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝95：5～90：10）にて精製し、標記化合物（456mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.48 (3H, s), 6.66 (1H, dd,  $J=8.4, 1.8$ ), 6.79 (1H, d,  $J=1.8$ ), 7.34 (1H, d,  $J=8.4$ ), 7.85 (1H, dd,  $J=8.1, 5.7$ ), 8.43–8.48 (1H, m), 8.55 (1H, d,  $J=5.7$ ), 8.89–8.92 (1H, m)

TLC : Rf = 0.37 (クロロホルム：メタノール＝9：1)

(参考例10)

3- (6-ヒドロキシ-3-メチル-1H-インドール-2-イル) プロピオン酸エチルの合成

(工程A) : 6-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-カルボアルデヒドの合成

参考例9工程C記載の方法に準じ、文献 (Ganら、J. Org. Chem., Vol. 62, pp 9298-9304, 1997) に記載の方法に従い合成した6-メトキシ-3-メチル-1H-インドール (3.89g)、塩化ホスホリル (6.7mL) およびDMF (20mL) から標記化合物 (4.60g) を粗精製物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.60 (3H, s), 3.87 (3H, s), 6.76 (1H, d,  $J=2.1$ ), 6.81 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$ ), 7.56 (1H, d,  $J=8.7$ ), 8.67–8.83 (1H, brs), 9.90 (1H, s)

TLC : Rf = 0.39 (ヘキサン：酢酸エチル＝2：1)

(工程B) : 3- (6-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-イル) アクリル酸エチルの合成

文献 (Kozikowskiら、J. Med. Chem., Vol. 36, pp2908-2920, 1993) に記載の方法に準じ、参考例10工程Aで取得した化合物 (608mg)、(カルベトキシメチレン) トリフェニルホスホラン (1.12g) およびトルエン (30mL) を用い、標記化合物 (337mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.34 (3H, t,  $J=7.2$ )

, 2.38 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.28 (2H, q, J=7.2), 6.02 (1H, d, J=15.9), 6.74-6.79 (2H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.77 (1H, d, J=15.9), 8.06-8.17 (1H, brs)

TLC: Rf=0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)

(工程C): 3-(6-メトキシ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)プロピオン酸エチルの合成

参考例10工程Bで取得した化合物(337mg)をメタノール(6ml)とTHF(2ml)の混合溶媒に溶かし、10%パラジウムカーボン粉末(177mg)を加え、系内を水素雰囲気下にした後、室温で50分攪拌した。系内をアルゴン置換後、触媒を濾過し、ろ液の溶媒を減圧下で留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、標記化合物(333mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.2), 2.20 (3H, s), 2.60-2.66 (2H, m), 2.96-3.02 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.16 (2H, q, J=7.2); 6.74 (1H, dd, J=8.7, 2.1), 6.79 (1H, d, J=2.1), 7.34 (1H, d, J=8.7), 8.22-8.27 (1H, brs)

TLC: Rf=0.47 (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)

(工程D): 3-(6-ヒドロキシ-3-メチル-1H-インドール-2-イル)プロピオン酸エチルの合成

参考例9工程Eに記載の方法に準じ、参考例10工程Cで取得した化合物(330mg)、三臭化ホウ素(1規定塩化メチレン溶液、3.0ml)および塩化メチレン(脱水、6ml)から標記化合物(239mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 1.25 (3H, t, J=7.2), 2.19 (3H, s), 2.59-2.66 (2H, m), 2.95-2.99 (2H, m), 4.16 (2H, q, J=7.2), 4.81-4.92 (1H, m), 6.64 (1H, dd, J=8.7, 2.1), 6.70-6.73

(1H, m), 7.29 (1H, d,  $J=8.7$ ), 8.08–8.24 (1H, brs)

TLC:  $R_f=0.16$  (ヘキサン:酢酸エチル=2:1)

(参考例11)

#### 6-ヒドロキシ-3-メチルインダゾールの合成

(工程A): 1-ベンジル-3-メチル-6-メトキシインダゾールの合成

文献(S. Caronら、Synthesis, No. 4, pp588-592, 1999)に記載の方法に準じて2-アセチル-5-メトキシフェニルメタンスルフォナート(7.05g)とベンジルヒドラジン二塩酸塩(8.78g)、酢酸ナトリウム三水和物(14.9g)から標題化合物4.58gを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ );  $\delta$  (ppm) 2.54 (3H, s), 3.80 (3H, s), 5.47 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=1.9$ ), 6.76 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$ ), 7.16–7.32 (5H, m), 7.51 (1H, d,  $J=8.8$ )

(工程B): 1-ベンジル-6-ヒドロキシ-3-メチルインダゾールの合成

リービッヒ冷却管を備えたフラスコにピリジンおよび濃塩酸(各100ml)を注意深く混合し、攪拌下180℃で1時間加熱し水を除去することでピリジン塩酸塩を調製した。これに参考例11工程Aで取得した化合物(4.50g)を加え180℃で2時間30分攪拌した。反応液を氷水に空け、水酸化ナトリウム水溶液でpHを5付近に調整したあと、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣にクロロホルムとメタノールの1:1混合溶液を加え均一溶液とした後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にヘキサンとエーテルの1:1混合溶媒を加えて結晶化させ、結晶をろ過した。結晶をヘキサンとエーテルの1:1混合溶媒で洗浄後乾燥し標題化合物2.20gを得た。さらにろ液を濃縮し得られた残渣に対して再度同様の操作を行い、標題化合物688mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (ppm) 2.40 (3H, s), 5.41 (1H, s), 6.62 (1H, dd,  $J=8.5, 1.9$ ), 6.73 (1H, d,  $J=1.9$ ), 7.15–7.33 (5H, m), 7.47 (1H, d



, J = 8.5), 9.59 (1H, s)

(工程C) : 6-ヒドロキシ-3-メチルインドゾールの合成

参考例11工程Bで取得した化合物(100mg)を0.1規定塩酸エタノール溶液(5ml)に溶かし10%パラジウム炭素粉末(50mg)を加え、水素雰囲気下40℃で5時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ液を濃縮することで標題化合物60mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.37 (3H, s), 5.15 (2H, brs), 6.87 (1H, d, J=1.9), 6.99 (1H, dd, J=9.0, 1.9), 7.84 (1H, d, J=9.0)

(実施例1)

(R) - 6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル・塩酸塩の合成

(工程A) : 3-メチル-6-ヒドロキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチルの合成

文献(Ganら、J. Org. Chem., Vol. 62, pp9298-9304, 1997)に従って合成した3-メチル-6-メトキシ-1H-インドール-2-カルボン酸エチル(1.00g)を塩化メチレン(脱水、13ml)に溶かし、氷冷下で三臭化ホウ素(1M/塩化メチレン、17.2ml)を滴下した。室温に戻し40分間攪拌した後に反応溶液を氷冷し、水を加え、クロロホルムで抽出した。飽和食塩水による洗浄、硫酸ナトリウムによる乾燥、減圧下での溶媒留去の後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン：酢酸エチル=3:1~2:1)にて精製し、標記化合物(480mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.42 (3H, t, J=6.9), 2.57 (3H, s), 4.39 (2H, q, J=6.9), 4.86 (1H, s), 6.71 (1H, dd, J=8.7, 2.1), 6.77 (1H, d, J=2.1), 7.51 (1H, d, J=8.7), 8.48 (1H, brs)

(工程B) : (R) - [3-[2-[N-ベンジル-N-[2-(2-エト  
- 47 -

キシカルボニル-3-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-トリエチルシリルオキシ]エチルフェニル] (メチルスルホニル)ベンジルアミンの合成

上記工程Aで取得した化合物(87mg)、参考例1の化合物(262mg)、1, 1'-アゾビス(N, N-ジメチルホルムアミド)(136mg)をTHF(5ml)に溶かし0℃に冷却した後トリブチルホスフィン(196 $\mu$ l)を滴下した。10分攪拌した後室温に戻し終夜で攪拌した。反応混合物に水(10ml)を加え酢酸エチルで3回抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒留去ののち残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~2:1)にて精製し、淡黄色油状の標記化合物(193mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 0.38-0.48 (6H, m), 0.81 (9H, t,  $J=7.8$ ), 1.43 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2.56 (3H, s), 2.68-2.91 (4H, m), 2.87 (3H, s), 3.65-3.82 (4H, m), 4.40 (3H, q,  $J=7.2$ ), 4.59 (1H, t,  $J=5.7$ ), 4.77 (1H, d,  $J=14.7$ ), 4.86 (1H, d,  $J=14.7$ ), 6.53 (1H, d,  $J=2.1$ ), 6.69 (1H, dd,  $J=5.7, 2.1$ ), 7.10-7.30 (14H, m), 7.47 (1H, d,  $J=5.7$ ), 8.66-8.72 (1H, brs)

(工程C): (R)-2-[N'-ベンジル-N'-[2-(2-エトキシカルボニル-3-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ)エチル]アミノ]-1-[3-(N-ベンジル-N-メチルスルホニルアミノ)フェニル]エタノールの合成

上記工程Bで取得した化合物(193mg)をTHF(5ml)に溶かし酢酸(115 $\mu$ l)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(1.0M/THF溶液、2.0ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで3回抽出した。硫酸マグネシウムによる乾燥、減圧下による溶媒留去ののち、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1~2:3)にて精製し、標記化合物(161mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.42 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2.575 (3H, s), 2.582 (1H, t,  $J=10.2$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=10.2, 3.6$ ), 2.89 (3H, s), 2.92-3.02 (1H, m), 3.06-3.17 (1H, m), 3.68 (1H, d,  $J=13.5$ ), 3.95 (1H, d,  $J=13.5$ ), 4.02-4.09 (2H, m), 4.40 (2H, q,  $J=7.2$ ), 4.66 (1H, dd,  $J=10.2, 3.6$ ), 4.80 (2H, s), 6.75 (1H, d,  $J=2.1$ ), 6.81 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1$ ), 7.09-7.35 (14H, m), 7.52 (1H, d,  $J=9.0$ ), 8.59-8.66 (1H, br s)

(工程D) : (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボン酸エチル・塩酸塩の合成

上記工程Cで取得した化合物 (161mg) をエタノール (12ml)、THF (6ml) に溶かし、これに20%水酸化パラジウムカーボン粉末 (50%含水品、103mg) を加え、系内を水素雰囲気下にしたのち60℃で80分攪拌した。系内をアルゴン置換しクロロホルム (5ml) を加え濾過を行った。濾液に0.1Nエタノール性塩酸 (7ml) を加え減圧下溶媒を留去した。残渣にクロロホルムを加え析出した固体を濾取、乾燥し標記化合物 (96mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.35 (3H, t,  $J=6.9$ ), 3.00 (3H, s), 3.01-3.13 (1H, m), 3.22-3.34 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 4.27-4.37 (4H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 6.24 (1H, d,  $J=3.3$ ), 6.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$ ), 6.88 (1H, d,  $J=2.1$ ), 7.10-7.19 (2H, m), 7.28-7.33 (1H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7.5$ ), 7.57 (1H, d,  $J=8.7$ ), 8.78-9.15 (2H, m), 9.85 (1H, s), 11.33 (1H, s)

TLC : Rf = 0.33 (フリー体) (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)

## (実施例 2)

(R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸・塩酸塩の合成

実施例 1 で取得した化合物 (47 mg) をメタノール (10 ml) に溶かし水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M、450  $\mu$ l) を加え 50 ~ 55 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、0.1 N エタノール性塩酸 (8 ml) を加え減圧下溶媒を留去した。残渣に水 (5 ml) を加え固体を濾取、乾燥し標記化合物 (28 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 3.00 (3H, s), 3.07 (1H, t,  $J=12.9$ ), 3.22-3.32 (1H, m), 3.41-3.50 (2H, m), 4.26-4.36 (2H, m), 4.92-5.02 (1H, m), 6.21-6.27 (1H, m), 6.79 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$ ), 6.87 (1H, d,  $J=2.4$ ), 7.10-7.19 (2H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7.8$ ), 7.58 (1H, d,  $J=8.7$ ), 8.74-9.10 (2H, m), 9.85 (1H, s), 11.39 (1H, s)

TLC : Rf = 0.33 (フリー体) (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)

## (実施例 3)

(R) - 1 - メチル - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル・塩酸塩の合成

(工程 A) : (R) - 2 - [N' - ベンジル - N' - [2 - (2 - エトキシカルボニル - 3 - メチル - 1 - メチルインドール - 6 - イルオキシ) エチル] アミノ] - 1 - [3 - (N - ベンジル - N - メチルスルホニルアミノ) フェニル] エタノールの合成

上記実施例 1 の工程 A で取得した化合物 (102 mg)、参考例 1 で得た化合物 (314 mg)、1, 1' - アゾビス (N, N - ジメチルホルムアミド) (162 mg) を THF (5 ml) に溶かし 0 °C に冷却した後トリブチルホスフィン (23

0 μl) を滴下した。そのまま10分攪拌した後室温に戻して終夜で攪拌した。反応混合物に水(10 ml)を加え酢酸エチルで3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下溶媒留去ののち残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=5:1~3:1)にて精製した。残渣をTHF(2 ml)に溶かし、水素化ナトリウム(60% in パラフィン、45 mg)を加え室温で10分間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル(58 μl)を加え室温で20分攪拌した。塩酸水溶液で中和したのち酢酸エチルで4回抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1~2:1)にて精製し、溶媒留去後THF(1 ml)に溶かした。酢酸(30 μl)、テトラ-n-ブチルアンモニウムフルオリド(1.0 M/THF溶液、0.5 ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで3回抽出した。硫酸マグネシウムによる乾燥、減圧下による溶媒留去ののち、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1~2:3)にて精製し、標記化合物(73 mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.43 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2.56 (3H, s), 2.58 (1H, dd,  $J=12.9, 10.2$ ), 2.80 (1H, dd,  $J=12.9, 3.6$ ), 2.88 (3H, s), 2.99 (1H, dt,  $J=14.1, 5.1$ ), 3.15 (1H, dt,  $J=14.1, 5.4$ ), 3.70 (1H, d,  $J=13.5$ ), 3.94 (3H, s), 3.97 (1H, d,  $J=13.5$ ), 4.08-4.14 (2H, m), 4.39 (2H, q,  $J=7.2$ ), 4.66 (1H, dd,  $J=10.2, 3.6$ ), 4.80 (2H, s), 6.68 (1H, d,  $J=2.1$ ), 6.82 (1H, dd,  $J=9.0, 2.1$ ), 7.12 (1H, dt,  $J=7.5, 2.1$ ), 7.17-7.36 (13H, m), 7.53 (1H, d,  $J=9.0$ )

(工程B): (R)-1-メチル-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル・塩酸塩の合成

上記工程Aで取得した化合物(73 mg)をエタノール(10 ml)、THF

(5 ml) に溶かし、これに 20% 水酸化パラジウムカーボン粉末 (50% 含水品、72 mg) を加え、系内を水素雰囲気下にしたのち 60℃ で 2 時間攪拌した。系内をアルゴン置換しクロロホルム (5 ml) を加え濾過を行った。濾液に 0.1 N エタノール性塩酸 (7 ml) を加え減圧下溶媒を留去した。残渣に少量のクロロホルムとジエチルエーテルを加え析出した固体を濾取し乾燥することで標記化合物 (42 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 1.35 (3H, t,  $J=7.2$ ), 2.98–3.16 (1H, m), 3.00 (3H, s), 3.20–3.32 (1H, m), 3.39–3.54 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.32 (2H, q,  $J=7.2$ ), 4.36–4.45 (2H, m), 4.96–5.05 (1H, m), 6.26 (1H, d,  $J=3.9$ ), 6.83 (1H, dd,  $J=8.7, 2.1$ ), 7.09 (1H, d,  $J=2.1$ ), 7.10–7.19 (2H, m), 7.29–7.33 (1H, m), 7.36 (1H, t,  $J=7.5$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.7$ ), 8.87–9.07 (1H, brs), 9.10–9.28 (1H, brs), 9.85 (1H, s)

TLC :  $R_f=0.37$  (フリー体) (クロロホルム : メタノール = 9 : 1)

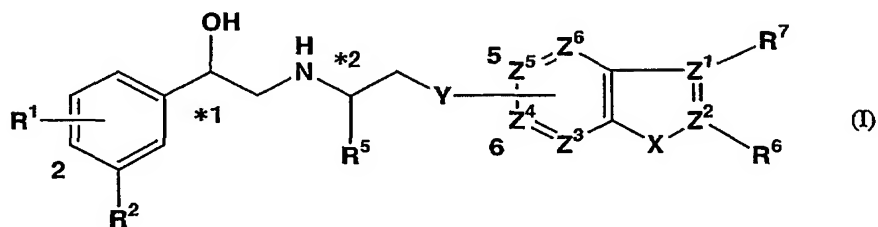
(実施例 4)

(R) - 1 - メチル - 6 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルスルホニルアミノ ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ ] エトキシ ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸・塩酸塩の合成

実施例 2 に記載の方法に準じて、実施例 3 の化合物から標記化合物 (9.6 mg) を得た。

実施例 1 ~ 4 と同様な方法により、表 1 記載の化合物 (実施例 5 ~ 83) を合成した。表 1 記載の化合物のうち実施例 13、14、16、20、24 および 72 ~ 83 について液体クロマトグラフ質量分析スペクトル (LC-MS) により測定したところ、目的とする化合物が生成していることを確認した。

表 1

(Z<sup>2</sup>~Z<sup>6</sup>は炭素原子を示す。)

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Y	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Z <sup>1</sup>
実施例 5	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 6	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CO <sub>2</sub> H	C
実施例 7	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> OH	C
実施例 8	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	C
実施例 9	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 10	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 11	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH=CHCO <sub>2</sub> Et	C
実施例 12	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH=CHCO <sub>2</sub> H	C
実施例 13	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 14	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 15	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	C
実施例 16	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	C
実施例 17	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	COCH <sub>3</sub>	C
実施例 18	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 19	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Et	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 20	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 21	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Et	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 22	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 23	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 24	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 25	2-Cl	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 26	2-Cl	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 27	2-F	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C

実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Y	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Z <sup>1</sup>
実施例 2 8	2-F	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 2 9	2-OH	SO <sub>2</sub> NHMe	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 3 0	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 3 1	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 3 2	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	Me	C
実施例 3 3	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OMe	Et	C
実施例 3 4	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-NH	NH	CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 3 5	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-NH	NH	CO <sub>2</sub> H	Me	C
実施例 3 6	2-Cl	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 3 7	2-F	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 3 8	2-F	NHSO <sub>2</sub> Me	(R)-Me	6-0	NH	CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 3 9	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 4 0	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	CO <sub>2</sub> H	Me	C
実施例 4 1	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 4 2	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	Me	C
実施例 4 3	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 4 4	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Me	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 4 5	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 4 6	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 4 7	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 4 8	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 4 9	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 5 0	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	C
実施例 5 1	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	S	Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 5 2	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	S	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 5 3	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	CON(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	H	C
実施例 5 4	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	O	Isoxazol-3-yl	H	C
実施例 5 5	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	5-0	NH	CO <sub>2</sub> Et	Me	C



実施例番号	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>	Y	X	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	Z <sup>2</sup>
実施例 5 6	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NMe	CO <sub>2</sub> Et	H	C
実施例 5 7	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NMe	CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 5 8	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph	CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 5 9	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 0	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 1	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	C
実施例 6 2	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-m	CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 3	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-m	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 4	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-m	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 5	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-m	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	C
実施例 6 6	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-p	CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 7	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-p	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 8	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-p	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> H	H	C
実施例 6 9	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NCH <sub>2</sub> Ph-NHMs-p	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>	H	C
実施例 7 0	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CF <sub>3</sub>	CF <sub>3</sub>	C
実施例 7 1	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CO <sub>2</sub> H	—	N
実施例 7 2	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	3-pyridyl	Me	C
実施例 7 3	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	3-pyridyl	Et	C
実施例 7 4	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	4-pyridyl	CH <sub>3</sub>	C
実施例 7 5	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	N-Boc-3-piperidinyl	Me	C
実施例 7 6	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	3-piperidinyl	Me	C
実施例 7 7	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Me	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHAc	C
実施例 7 8	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	Ph	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	C
実施例 7 9	2-F	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	3-pyridyl	Me	C
実施例 8 0	2-F	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 8 1	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CONMe <sub>2</sub>	Me	C
実施例 8 2	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	C
実施例 8 3	H	NHSO <sub>2</sub> Me	H	6-0	NH	CH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et	Me	C

(実施例 8 4 及び実施例 8 5)

(R) - N - [ 3 - [ 2 - [ 2 - ( 3 - メチルインダゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ ] - 1 - ヒドロキシエチル ] フェニル ] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成 (実施例 8 4)

(R) - N - [ 3 - [ 2 - [ 2 - ( 1 - ベンジル - 3 - メチルインダゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ ] - 1 - ヒドロキシエチル ] フェニル ] メタンスルホンアミド塩酸塩の合成 (実施例 8 5)

(工程 A) : (R) - N - ベンジル - N - [ 3 - [ 2 - [ N' - ベンジル - 2 - ( 1 - ベンジル - 3 - メチルインダゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ ] - 1 - トリエチルシリルオキシエチル ] フェニル ] メタンスルホンアミドの合成

実施例 1 工程 B に記載の方法に準じて、参考例 1 に記載の化合物 ( 1 . 2 7 g ) 、参考例 1 1 工程 B で取得した化合物 ( 5 3 0 m g ) 、 1 , 1' - アゾビス ( N , N - ジメチルホルムアミド ) ( 8 6 0 m g ) およびトリフェニルホスフィン ( 1 . 3 1 g ) から標題化合物を 1 . 5 8 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ;  $\delta$  ( p p m ) 0 . 3 7 - 0 . 4 6 ( 6 H , m ) , 0 . 8 0 ( 9 H , t , J = 7 . 9 ) , 2 . 5 2 ( 3 H , s ) , 2 . 7 1 - 2 . 8 7 ( 2 H , m ) , 2 . 8 0 ( 3 H , s ) , 3 . 6 4 - 3 . 7 0 ( 4 H , m ) , 4 . 5 6 ( 1 H , t , J = 6 . 0 ) , 4 . 7 2 - 4 . 8 3 ( 2 H , m ) , 5 . 4 4 ( 2 H , m ) , 6 . 4 2 ( 1 H , d , J = 2 . 2 ) , 7 . 6 7 ( 1 H , d d , J = 8 . 8 , 2 . 2 ) , 7 . 0 2 - 7 . 3 5 ( 1 9 H , m ) , 7 . 4 7 ( 1 H , d , J = 8 . 8 )

(工程 B) : (R) - N - ベンジル - N - [ 3 - [ 2 - [ N' - ベンジル - 2 - ( 1 - ベンジル - 3 - メチルインダゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ ] - 1 - ヒドロキシエチル ] フェニル ] メタンスルホンアミドの合成

実施例 1 工程 C に記載の方法に準じて、上記工程 A で取得した化合物 ( 1 . 5 8 g ) から標題化合物を 1 . 0 5 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  ) ;  $\delta$  ( p p m ) 2 . 5 1 - 2 . 5 8 ( 1 H , m ) , 2 . 5 4 ( 3 H , s ) , 2 . 7 4 - 2 . 8 0 ( 1 H , m ) , 2 . 8 8 ( 3 H , s

), 2.87-3.14 (2H, m), 3.66 (1H, d, J=13.7), 3.92 (1H, d, J=13.7), 3.98 (2H, t, J=5.2), 4.63 (1H, dd, J=9.8, 3.0), 4.80 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=1.9), 6.78 (1H, dd, J=8.5, 1.9), 7.10-7.35 (15H, m), 7.52 (1H, d, J=8.5)

(工程C) : (R)-N-[3-[2-[2-(3-メチルインダゾール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩および、(R)-N-[3-[2-[2-(1-ベンジル-3-メチルインダゾール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩の合成

上記工程Bで取得した化合物(740mg)をTHFとメタノール(各5ml)の混合溶媒に溶かし、これに20%水酸化パラジウム/カーボン粉末(50%含水品)(186mg)を加え、水素置換後50℃で6時間攪拌した。触媒をろ別し、ろ液を減圧下濃縮した。この残渣50mgを分取し精製することで実施例85の化合物を得た。残りの残渣を0.1規定塩酸エタノール溶液(13ml)に溶解し、20%水酸化パラジウム/カーボン粉末(50%含水品)(203mg)を加え、水素置換後50℃で1時間攪拌した。少量の濃アンモニア水を加え生成した沈殿を溶解後、触媒をろ別しろ液を減圧下濃縮した。残渣をエタノールに溶解し0.1規定塩酸エタノール溶液を加え生じた結晶をろ過した。結晶をエーテルで洗浄後乾燥し、実施例84の化合物を274mg得た。

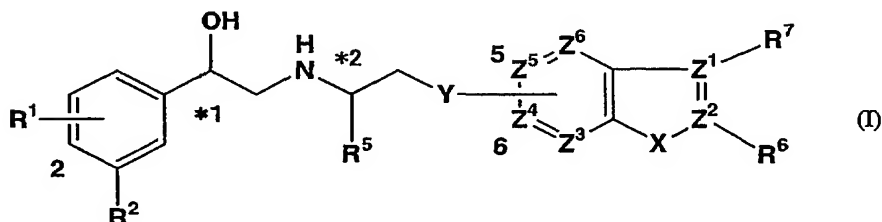
(実施例84) : (R)-N-[3-[2-[2-(3-メチルインダゾール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド塩酸塩;  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) ;  $\delta$  (ppm) 2.45 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.02-3.32 (2H, m), 3.42-3.50 (2H, m), 4.32-4.38 (2H, m), 4.79 (2H, br), 4.98-5.02 (1H, m), 6.78 (1H, dd, J=8.8, 2.2), 6.91 (1H, d, J=2.2), 7.12-7.17 (2H, m), 7.30-7.38 (2H, m), 7.61 (1H, d, J=8.8

), 8.99 (1H, br), 9.26 (1H, br), 9.85 (1H, s)

(実施例85): (R)-N-[3-[2-[2-(1-ベンジル-3-メチル  
インダゾール-6-イルオキシ)エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェ  
ニル]メタンスルホンアミド塩酸塩;  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  (p  
pm) 2.43 (3H, s), 3.00 (3H, s), 3.01-3.49 (4  
H, m), 4.34-4.39 (2H, m), 4.96-5.02 (1H, m)  
, 5.52 (2H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=8.8, 1.9$ ), 7.  
11-7.38 (11H, m), 7.61 (1H, d,  $J=8.8$ ), 8.96  
(1H, br), 9.13 (1H, br), 9.85 (1H, s)

実施例84、85と同様な方法により表2に記載の化合物(実施例86~90)  
を合成した。これらの化合物について液体クロマトグラフ質量分析スペクトル  
(LC-MS)により測定したところ、目的とする化合物が生成していることを  
確認した。

表2



( $Z^1$ 及び $Z^3 \sim Z^6$ は炭素原子、 $Z^2$ は窒素原子をあらわす。 $R^6$ は存在しない。  
。)

実施例番号	$R^1$	$R^2$	$R^5$	Y	X	$R^7$
実施例86	H	$\text{NHSO}_2\text{Me}$	H	6-0	NH	OMe
実施例87	4-F	$\text{NHSO}_2\text{Me}$	H	6-0	NH	Me
実施例88	2-Cl	$\text{NHSO}_2\text{Me}$	H	6-0	NH	Me
実施例89	OH	$\text{SO}_2\text{NHMe}$	H	6-0	NH	Me
実施例90	H	$\text{NHSO}_2\text{Me}$	(R)-Me	6-0	NH	Me

(試験例1)

ヒト  $\beta$  3 作動活性

ヒト  $\beta$  3 作動活性は、ヒト  $\beta$  3 遺伝子を p c D N A 3 ( i n v i t r o g e n ) に挿入したものをトランスフェクトした CHO (チャイニーズハムスター卵巣) 細胞を用いて行った。ヒト  $\beta$  3 遺伝子は、まず  $\beta$  3 のプライマー (Kriefら、J. Clin. Invest., vol. 91, pp344-349 (1993)) でヒト脂肪組織 c D N A (クローンテック社製) を用い P C R によりヒト  $\beta$  3 断片を得、これをプローブとしてヒトゲノミックライブラリー (クローンテック社製) より全長のヒト  $\beta$  3 遺伝子を得た。この細胞を 10 % ウシ胎児血清、400  $\mu$  g / m l ジェネチシン (G i b c o B R L)、100 U / m l ペニシリン、100  $\mu$  g / m l ストレプトマイシンを含むハム F - 12 培地で培養した。この細胞を 6 穴プレートに  $5 \times 10^5$  入れ、24 時間培養後、無血清のハム F - 12 培地で 2 時間放置した。化合物を最初 D M S O で溶かした後、1 m M イソブチルメチルキサンチン、1 m M アスコルビン酸を含むハム F - 12 で  $10^{-5}$  -  $10^{-12}$  M まで 10 倍希釈し、細胞に加えた。30 分培養後、培地を抜き取り、1 N N a O H を 0.5 m l 加え、20 分放置した。1 N 酢酸を 0.5 m l 加え、攪拌後遠心をし、c A M P E I A キット (ケイマン社製) で c A M P の定量を行った。実施例のうちいくつかの化合物については、表 3 に E C <sub>50</sub> を示した。イソプロテレノールは、R B I (R e s e a r c h B i o c h e m i c a l s I n t e r n a t i o n a l ) 社より購入した。これらの化合物にヒト  $\beta$  3 活性があることがわかった。

表 3

化合物	E C <sub>50</sub> (n M)	内活性* (%)
実施例 1 化合物	1 5	9 7
実施例 2 化合物	1 8	1 2 4
実施例 1 3 化合物	2 3	3 8
実施例 2 0 化合物	3 2	5 5
実施例 7 2 化合物	2 . 8	1 0 5
実施例 7 3 化合物	3 . 5	7 5
実施例 7 4 化合物	3 . 9	7 1
実施例 7 5 化合物	4 . 4	7 9
実施例 7 6 化合物	2 1	7 6
実施例 7 8 化合物	4 3	7 1
実施例 7 9 化合物	3 . 4	6 5
実施例 8 0 化合物	2 . 8	6 3
実施例 8 1 化合物	2 . 8	7 7
実施例 8 2 化合物	1 . 4	8 1
実施例 8 4 化合物	1 2	8 1
実施例 8 6 化合物	2 6	6 4
実施例 8 7 化合物	2 4	5 6
実施例 8 8 化合物	4 . 7	5 2
実施例 8 9 化合物	1 1	8 0

\* イソプロテレノールに対する相対活性 (%)

(試験例 2)

心臓に対する作用

体重 1 8 0 ~ 2 5 0 g の雄性モルモットから心臓を摘出し、右心房標本を作製

し、5%CO<sub>2</sub> / 95%O<sub>2</sub> 混合ガスで通気したクレブス液の入った器官浴槽にセットした。自動能は、ポリグラフ（日本光電 MR-6000）に接続した等尺性トランスデューサー（日本光電 TB-611T）を用いて測定した。実施例の化合物のED<sub>50</sub>は、β3のED<sub>50</sub>に比べて高く、これらの化合物は、選択的であり、心拍数を上昇させることが極めて少なく、副作用が少ないことが期待された。

### （試験例3）

ヒトβ3を発現するトランスジェニックマウスでの薬理効果

試験例1で使用したヒトβ3遺伝子上流にマウスβ3プロモーターをつなぎ、Hoganらの方法（A Laboratory Manual, 2nd Ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY）に従って、ヒトβ3を発現するトランスジェニックマウスを作製した。。このマウスでは、マウスβ3の発現する臓器でヒトβ3遺伝子が発現していた。

4時間絶食したこのトランスジェニックマウスに 10%ヒドロキシプロピルーβ-サイクロデキストリン（アルドリッチ）に溶解した本発明化合物を、体重10g当たり0.1mlの用量で経口投与し、0分、30分、1時間、2時間後に眼底静脈叢より採血した。血糖値は、グルコーステストBテストワコー（和光純薬）を用いて該試料中の血清グルコース濃度の測定を行った。遊離脂肪酸は、NEFA HAテストワコー（和光純薬社製）を用いて測定した。本発明化合物は、血糖降下作用があり、血中遊離脂肪酸濃度上げ、脂肪分解促進作用があることがわかった。

熱産生は、Largisら（Drug Development Research, vol.32, pp69-76, 1994）の方法に従い、OXYMAXシステム（コロンバス社）を用いて測定した。本発明化合物を経口投与し、熱産生を測ったところ、本発明化合物に熱産生を上昇させる作用があることがわかった。

以上の結果は、本発明化合物が肥満、糖尿病の治療に有効であることを示している。

### （試験例4）

尿失禁治療効果

ヒトの膀胱圧迫筋の収縮力の測定は、Takeda M. らの方法（J. Pharm. Exp. Ther. 288, p1367-1373 (1999)）に従って行った。即ち、カルバコール（ $0.5 \times 10^{-6} \text{M}$ ）による収縮を起こさせ、本発明化合物の弛緩作用を調べた。本発明化合物は、 $10^{-5} \text{M}$ で膀胱圧迫筋を弛緩させたことより、本発明化合物が尿失禁に有効であることが示唆された。

#### （試験例 5）

#### 毒性試験

実施例 1、2 の各化合物は 6 週齢の雄性 dd y マウス（日本チャールスリバー社製）に  $100 \text{ mg/kg}$  経口投与し、8 匹中全例に死亡例は認められず、他の化合物についても同様に毒性が低いことが示された。

本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書中にとり入れるものとする。

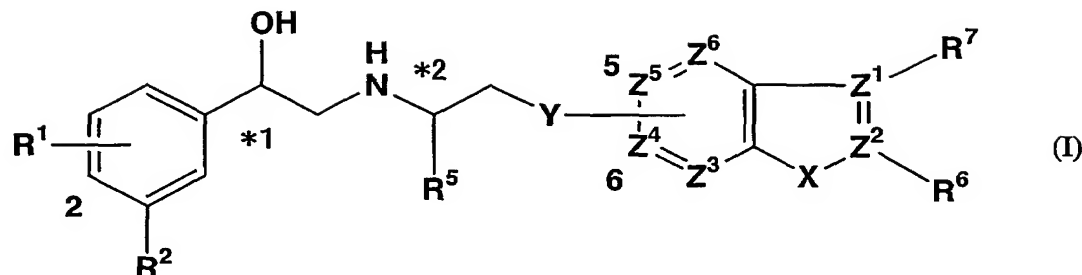
#### 産業上の利用の可能性

本発明化合物は新規な化合物であり、かつヒト  $\beta 3$  アドレナリン受容体刺激活性が強く、薬物代謝酵素阻害も低いことから、薬物相互作用による副作用発生の可能性が低い化合物と考えられる。よって、糖尿病薬、肥満薬、高脂血症薬等の  $\beta 3$  アドレナリン受容体関連疾患の治療および予防に用いられる医薬として有用である。また、脂肪肝、尿失禁等の治療および予防のために用いられる医薬として有用である。



## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (I) :



[式中、 $R^1$ は水素原子、水酸基またはハロゲン原子を示し、 $R^2$ は $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^3$ または $\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示す。ただし、 $R^3$ は $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、ベンジル基、フェニル基または $\text{NR}^4\text{R}^{4'}$ を示し、 $R^4$ および $R^{4'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基を示す。 $R^5$ は水素原子または $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基を示す。 $R^6$ および $R^7$ は、同一であっても異なってもよく、それぞれ独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、置換基を有していてもよい $-(\text{CH}_2)_n$ -フェニル基、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}^5$ または $-(\text{CH}_2)_n-\text{R}^8$ を示す。 $R^8$ は、 $\text{OR}^5$ 、 $\text{CN}$ 、 $\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{CO}_2\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_3\text{R}^5$ 、 $\text{SO}_2(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル、 $\text{SO}_2\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{41}\text{R}^{41'}$ 、 $\text{NR}^{51}\text{COR}^5$ （なお、 $R^5$ は前記と同義であり、 $R^{51}$ は水素原子または $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基を示す。 $R^{41}$ および $R^{41'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基、 $(\text{C}_3-\text{C}_6)$ シクロアルキル基、または $R^{41}$ および $R^{41'}$ が一緒になって $(\text{C}_2-\text{C}_6)$ アルキレン基を示す。）またはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリルおよびピラゾリル、ヘキサメチレンイミニル、ピペリジニル、ピロリジニルから選ばれる複素環であり；当該イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの環窒素原子の一つは、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(\text{C}_1-\text{C}_6)$ アルキル基により

任意に置換することができ；当該各複素環は、1個以上の環炭素原子に関して、それぞれ、水素、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された $(C_1-C_6)$ アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 $-(CH_2)_n-R^9$ から独立に選ばれる1つ以上の置換基により任意に置換することができる。また、当該ヘキサメチレンイミニル、ピペリジニルおよびピロリジニルの環窒素原子は $(C_1-C_6)$ アルキル基、 $(C_3-C_6)$ シクロアルキル基、 $COR^5$ 、 $COOR^5$ 、 $CONR^{4'}R^{4'}$ または $SO_2R^5$ に置換することができる。 $R^9$ は、 $NR^{4'}R^{4'}$ 、 $CO_2R^5$ 、 $C(=O)-NR^{4'}R^{4'}$ 、 $OR^5$ 、 $SO_3R^5$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキルまたは $SO_2NR^{4'}R^{4'}$ を示す。（なお、 $R^5$ 、 $R^4$ および $R^{4'}$ は前記と同義である。）ただし、 $R^6$ と $R^7$ がそれぞれ水素原子、 $(C_1-C_6)$ アルキル、置換基を有していてもよい $-(CH_2)_m$ -フェニル基（ $m=0$ 又は1）の何れかの同一または異なる基である組み合わせを除く；

$X$ は $NR^{10}$ 、酸素原子または硫黄原子を示す。

$Y$ は酸素原子、 $NH$ 、硫黄原子、又はメチレン基を示す。

$Z^1 \sim Z^6$ はすべて炭素原子か、または、いずれか1つが窒素原子で残りが炭素原子であることを示す。

但し、 $Z^1$ が窒素原子である場合、 $R^7$ は存在しない。また、 $Z^2$ が窒素原子である場合、 $R^6$ は存在しない。また、 $Z^3 \sim Z^6$ のいずれかが窒素原子である場合、該当する $Z$ から $Y$ への結合は生成しない。 $R^{10}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい $-(CH_2)_n$ -フェニル基、 $-(C_1-C_{10})$ アルキル基、または $-(CH_2)_n-R^8$ を示し（ $R^8$ は前記と同義である。）、 $n$ は、0から6の整数であり、\*1、および $R^5$ が水素原子でないときの\*2はそれぞれ不斉炭素原子を意味する。］で示される化合物またはその塩。

2. 一般式(I)において、 $Z^1$ は窒素原子または炭素原子であり、 $Z^2 \sim Z^6$ は炭素原子である請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

3. 一般式(I)において、 $R^8$ は、 $OR^5$ 、 $CN$ 、 $NR^{41}R^{41'}$ 、 $CO_2R^5$ 、 $SO_3R^5$ 、 $SO_2(C_1-C_6)$ アルキル、 $SO_2NR^{41}R^{41'}$ 、 $C(=O)R^5$ 、 $C(=O)NR^{41}R^{41'}$ （なお、 $R^5$ は前記と同義であり、 $R^{41}$ および $R^{41'}$ は同一であっても異なってもよく、各々独立に、水素原子、 $(C_1-C_6)$

）アルキル基、または $R^{41}$ および $R^{41'}$ が一緒になって（ $C_2-C_6$ ）アルキレン基を示す。）またはピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、テトラゾリルおよびピラゾリルから選ばれる複素環であり；当該イミダゾリル、トリアゾリルおよびテトラゾリルの環窒素原子の一つは、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された（ $C_1-C_6$ ）アルキル基により任意に置換することができ；当該各複素環は、1個以上の環炭素原子に関して、それぞれ、水素、1個以上のハロゲン原子で任意に置換された（ $C_1-C_6$ ）アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、 $-(CH_2)_n-R^9$ から独立に選ばれる1つ以上の置換基により任意に置換することができる（なお、 $R^9$ は前記と同義である。）；である請求の範囲第1項又は第2項記載の化合物またはその塩。

4. 一般式（I）において、 $Z^2$ が窒素原子であって $R^6$ は存在せず、 $Z^1$ および $Z^3 \sim Z^6$ は炭素原子である請求の範囲第1項記載の化合物またはその塩。

5. 一般式（I）において、 $R^1$ の置換位置がアミノアルコール側鎖に対してパラ位（2位）である請求の範囲第1項～第4項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

6. 一般式（I）において、Yが酸素原子、NHまたは硫黄原子である請求の範囲第1項～第5項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

7. 一般式（I）において、XがNH、酸素原子または硫黄原子である請求の範囲第1項～第6項のいずれかに記載の化合物またはその塩。

8. 化合物が、（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル；（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸；（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸エチル；（R）-6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-カルボン酸；（R）-N-[3-[2-[

2- (3-ヒドロキシメチル-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ) エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-[3-(N', N'-ジメチルアミノ)メチル-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ]エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]酢酸エチル; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]酢酸; (R)-3-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アクリル酸エチル; (R)-3-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]アクリル酸; (R)-3-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸エチル; (R)-3-[6-[2-[2-(3-メタンスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-メチル-1H-インドール-3-イル]プロピオン酸; (R)-N-[3-[2-[2-[3-(2-アミノエチル)-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ]エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-N-[3-[2-[2-[3-(2-N', N'-ジメチルアミノ)エチル-2-メチル-1H-インドール-6-イルオキシ]エチルアミノ]-1-ヒドロキシエチル]フェニル]メタンスルホンアミド; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エトキシ]-2-エチル-1H-インドール-3-イル]酢酸エチル; (R)-[6-[2-[2-(3-メチルスルホニルアミノ)フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ]エト

キシ] - 2 - エチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メタンスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル ; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - フェニル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - クロロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸エチル ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メチルスルファモイル) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] 酢酸 ; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 3 - イル] プロピオン酸 ; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [2 - (2 - メトキシエチル) - 3 - メチル - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド ; (R) - N - [3 - [2 - [2 - [3 - エチル - 2 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インドール - 6 - イルオキシ] エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド ; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノ) フェニル - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エチルアミノ] - 3 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボン酸エチル ; (R) - 6 - [2 - [2 - (3 - メチ

ルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エチルアミノ]  
-3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸; (R) - [6 - [2 - [2 -  
(4-クロロ-3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチ  
ルアミノ] エトキシ] -3-メチル-1H-インドール-2-イル] 酢酸エチル  
; (R) - [6 - [2 - [2 - (4-フルオロ-3-メチルスルホニルアミノ)  
フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -3-メチル-1H-イン  
ドール-2-イル] 酢酸エチル; (R, R) - 6 - [2 - [2 - (4-フルオロ  
-3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] プロ  
ピオキシ] -3-メチル-1H-インドール-2-カルボン酸エチル; (R) -  
6 - [2 - [2 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエ  
チルアミノ] エトキシ] -3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸エチル;  
(R) - 6 - [2 - [2 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-ヒド  
ロキシエチルアミノ] エトキシ] -3-メチル-ベンゾフラン-2-カルボン酸  
; (R) - [6 - [2 - [2 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェニル-2-  
ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-メチル-ベンゾフラン-3-イル]  
酢酸エチル; (R) - [6 - [2 - [2 - (3-メチルスルホニルアミノ) フェ  
ニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-メチル-ベンゾフラン-  
3-イル] 酢酸; (R) - [6 - [2 - [2 - (3-メチルスルホニルアミノ)  
フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-フェニルベンゾチオ  
フェン-3-イル] 酢酸エチル; (R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (3-メチル  
スルホニルアミノ) フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -2-  
フェニルベンゾチオフェン-3-イル] プロピオン酸エチル; (R) - N - [3  
- [2 - [2 - (2-ピロリジルカルボニルベンゾフラン-6-イルオキシ) エ  
チルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R  
) - N - [3 - [2 - [2 - [2 - (イソオキサゾール-3-イル) ベンゾフラ  
ン-6-イルオキシ] エチルアミノ] -1-ヒドロキシエチル] フェニル] メタ  
ンスルホンアミド; (R) - 5 - [2 - [2 - (3-メチルスルホニルアミノ)  
フェニル-2-ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] -3-メチル-1H-イン  
ドール-2-カルボン酸エチル; (R) - 1-ベンジル-6 - [2 - [2 - (3

ーメチルスルホニルアミノ) フェニルー2ーヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]ー1Hーインドールー2ーカルボン酸; (R)ー1ー[3ー(N'ーメチルスルホニルアミノ) フェニル] メチルー6ー[2ー[2ー(3ーメチルスルホニルアミノ) フェニルー2ーヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]ー1Hーインドールー2ーカルボン酸; (R)ー1ー[4ー(N'ーメチルスルホニルアミノ) フェニル] メチルー6ー[2ー[2ー(3ーメチルスルホニルアミノ) フェニルー2ーヒドロキシエチルアミノ] エトキシ]ー1Hーインドールー2ーカルボン酸; (R)ーNー[3ー[2ー[2ー(2, 3ージトリフルオロメチルー1Hーインドールー6ーイルオキシ) エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ーNー[3ー[1ーヒドロキシー2ー[2ー(3ーメチルー2ーピリジンー3ーイルー1Hーインドールー6ーイルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ーNー[3ー[2ー[2ー(3ーエチルー2ーピリジンー3ーイルー1Hーインドールー6ーイルオキシ) エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ーNー[3ー[1ーヒドロキシー2ー[2ー(3ーメチルー2ーピリジンー4ーイルー1Hーインドールー6ーイルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ーNー[3ー[2ー[2ー[2ー(N'ーtーブチルオキシカルボニルピペリジンー3ーイル)ー3ーメチルー1Hーインドールー6ーイルオキシ] エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ーNー[3ー[2ー[1ーヒドロキシー2ー(3ーメチルー2ーピペリジンー3ーイルー1Hーインドールー6ーイルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ーNー[3ー[2ー[2ー[3ー(2ーアセチルアミノエチル)ー2ーメチルー1Hーインドールー6ーイルオキシ] エチルアミノ]ー1ーヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド; (R)ー3ー[6ー[2ー[2ーヒドロキシー2ー(3ーメチルスルホニルアミノフェニル) エチルアミノ] エトキシ]ー3ーフェニルー1Hーインドールー2ーイル] プロピオン酸エチル; (R)ーNー[2ーフルオロー5ー[1ーヒドロキシー2ー[2ー(3ーメチルー2ーピリジンー3ーイルー1Hーインドールー6ーイルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル

メタンスルホンアミド；(R) - 3 - [6 - [2 - [2 - (4 - フルオロ - 3 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 3 - メチル - 1H - インドール - 2 - イル] プロピオン酸エチル；(R) - 3 - [3 - メチル - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチル] アミノ] エトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル] - N, N - ジメチルプロピオンアミド；(R) - 3 - [3 - メチル - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル] プロピオン酸エチル；(R) - 2 - [3 - メチル - 6 - [2 - [2 - (3 - メチルスルホニルアミノフェニル) - 2 - ヒドロキシエチルアミノ] エトキシ] - 1H - インドール - 2 - イル] 酢酸エチル；(R) - N - [3 - [2 - [2 - (3 - メチルインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；(R) - N - [3 - [2 - [2 - (1 - ベンジル - 3 - メチルインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；(R) - N - [3 - [2 - [2 - (3 - メトキシインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] フェニル] メタンスルホンアミド；(R) - N - [5 - [2 - [2 - (3 - メチルインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - フルオロフェニル] メタンスルホンアミド；(R) - N - [5 - [2 - [2 - (3 - メチルインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - クロロフェニル] メタンスルホンアミド；(R) - N - メチル - [5 - [2 - [2 - (3 - メチルインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - ヒドロキシ] ベンゼンスルホンアミド；(R, R) - N - [3 - [1 - ヒドロキシ - 2 - [1 - メチル - 2 - (3 - メチルインドゾール - 6 - イルオキシ) エチルアミノ] エチル] フェニル] メタンスルホンアミドからなる群より選ばれた化合物である請求項1、2または4のいずれかに記載の化合物またはその塩。

9. 請求の範囲第1項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする医薬。

10. 医薬が糖尿病、肥満、高脂血症、または尿失禁のいずれかの治療または予



防剤である請求の範囲第 9 項に記載の医薬。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11087

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/12, 209/14, 209/18, 209/42, 231/08, 307/79,  
307/84, 333/60, 401/04, 413/04, A61K31/343, 31/404,  
31/4045, 31/405, 31/422, 31/4439, 31/454, A61P1/00, 3/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D209/12, 209/14, 209/18, 209/42, 231/08, 307/79,  
307/84, 333/60, 401/04, 413/04, A61K31/343, 31/404,  
31/4045, 31/405, 31/422, 31/4439, 31/454, A61P1/00, 3/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/59885 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 12 October, 2000 (12.10.00), & AU 200033259 A & NO 200104781 A & EP 1174426 A1 & KR 2002005648 A & CN 1349502 A	1-10
A	WO 00/58287 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 05 October, 2000 (05.10.00), & AU 20031958 A & NO 200104672 A & BR 200009315 A & EP 1174425 A1 & KR 2002005630 A & CN 1349501 A	1-10
A	WO 99/01431 A1 (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 14 January, 1999 (14.01.99), & AU 9880334 A & NO 9906453 A & EP 997458 A1 & CN 1265651 A & US 6172099 B1 & KR 200105528 A	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
12 December, 2002 (12.12.02)

Date of mailing of the international search report  
24 December, 2002 (24.12.02)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11087

## Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

## Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/11087

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/25311 A1 (Asahi Kasei Kogyo Kabushiki Kaisha), 17 July, 1997 (17.07.97), & AU 9711708 A & JP 9-249623 A & NO 9803197 A & EP 882707 A1 & CN 1209119 A & US 6037362 A & AU 200034041 A & JP 2000-239255 A & KR 99077162 A & CN 1295064 A & NO 200102876 A	1-10
A	EP 8653 A1 (Boehringer, C.H., SOHN), 19 March, 1980 (19.03.80), & DE 2833140 A1 & JP 55-20783 A & DK 155737 A & FI 7902356 A & NO 7902485 A & AU 7949303 A & ES 482888 A & ES 482897 A & ES 482898 A & ZA 7903861 A & CA 1132550 A & IL 57916 A & US 4378361 A & US 4581367 A & US 4647563 A	1-10
P,A	WO 01/83451 A (Asahi Kasei Kabushiki Kaisha), 08 November, 2001 (08.11.01), (Family: none)	1-10

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1998)

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/12, 209/14, 209/18, 209/42, 231/08, 307/79, 307/84, 333/60, 401/04, 413/04,  
A61K31/343, 31/404, 31/4045, 31/405, 31/422, 31/4439, 31/454, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D209/12, 209/14, 209/18, 209/42, 231/08, 307/79, 307/84, 333/60, 401/04, 413/04,  
A61K31/343, 31/404, 31/4045, 31/405, 31/422, 31/4439, 31/454, A61P1/00, 3/04, 3/06, 3/10, 13/02, 25/24, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CAPLUS, REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/59885 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2000. 10. 12 & AU 200033259 A & NO 200104781 A & EP 1174426 A1 & KR 2002005648 A & CN 1349502 A	1-10
A	WO 00/58287 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2000. 10. 05 & AU 200031958 A & NO 200104672 A & BR 200009315 A & EP 1174425 A1 & KR 2002005630 A & CN 1349501 A	1-10

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 12. 02

国際調査報告の発送日

24.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

富永 保



4 P

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 99/01431 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 1999.01.14 & AU 9880334 A & NO 9906453 A & EP 997458 A1 & CN 1265651 A & US 6172099 B1 & KR 2001015528 A	1-10
A	WO 97/25311 A1 (ASAHI KASEI KOGYO K.K.) 1997.07.17 & AU 9711708 A & JP 9-249623 A & NO 9803197 A & EP 882707 A1 & CN 1209119 A & US 6037362 A & AU 200034041 A & JP 2000-239255 A & KR 99077162 A & CN 1295064 A & NO 200102876 A	1-10
A	EP 8653 A1 (BOEHRINGER, C. H., SOHN) 1980.03.19 & DE 2833140 A1 & JP 55-20783 A & DK 155737 A & FI 7902356 A & NO 7902485 A & AU 7949303 A & ES 482888 A & ES 482897 A & ES 482898 A & ZA 7903861 A & CA 1132550 A & IL 57916 A & US 4378361 A & US 4581367 A & US 4647563 A	1-10
PA	WO 01/83451 A1 (ASAHI KASEI KABUSHIKI KAISHA) 2001.11.08 (ファミリーなし)	1-10